



⑬ BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT

⑫ Offenlegungsschrift ⑩ DE 100 51 136 A 1

⑤ Int. Cl. 7:
C 07 D 493/08
C 07 D 491/08
C 07 D 495/08

⑲ Aktenzeichen: 100 51 136.8
⑳ Anmeldetag: 16. 10. 2000
㉑ Offenlegungstag: 18. 4. 2002

DE 100 51 136 A 1

⑦① Anmelder:
Wessjohann, Ludger A., Prof. Dr., 06114 Halle, DE

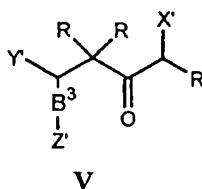
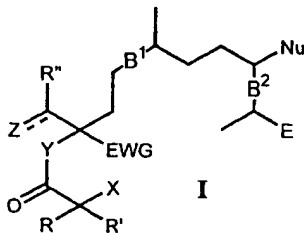
⑦④ Vertreter:
Maiwald Patentanwalts-GmbH, 80335 München

⑦② Erfinder:
Wessjohann, Ludger A., Prof. Dr., 06114 Halle, DE;
Scheid, Günther, Dipl.-Chem., 84036 Landshut, DE

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

⑤④ Epothilone-Synthesebausteine III und Verfahren zur Herstellung von Epothilon B, D und Epothilonderivaten

⑤⑦ Die Erfindung betrifft 2 Typen von Synthesebausteinen, geeignet für die Synthese von Epothilonen und deren Derivaten, sowie Vorstufen dieser Bausteine wie IVa. Die Erfindung betrifft weiterhin die Synthese dieser Synthesebausteine, wobei die Synthesebausteine Verbindungen mit der allgemeinen Formel I und V sind. Die Erfindung betrifft ferner die einfache und mehrfache Verknüpfung dieser Synthesebausteine, so das offenkettige und vor allem macrocyclische Vorläufer der Epothilone und davon abgeleitete Verbindungen entstehen. Die Erfindung betrifft diese Vorläufer als Synthesebausteine und als Epothilonanaloga und Speicherform und insbesondere die Synthese von Epothilon B und D und Derivaten aus diesen Vorläufern.

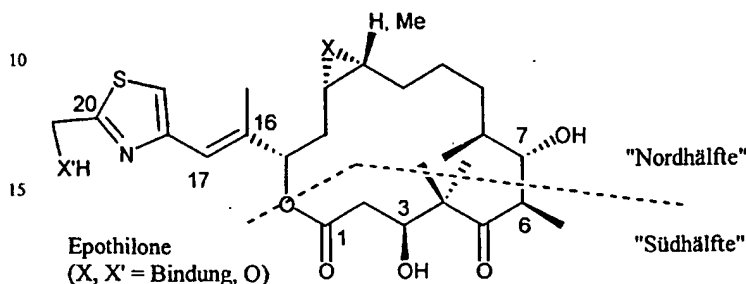


DE 100 51 136 A 1

BEST AVAILABLE COPY

Beschreibung

[0001] Die Erfindung betrifft Epothilon-Synthesebausteine, Verfahren zur Herstellung, und die Verwendung der Synthesebausteine zur Herstellung von Epothilonen und deren Derivate. Epothilone sind Naturstoffe mit außerordentlicher biologischer Wirkung, z. B. als Mitoschlemmer, Mikrotubuli-modifizierende Agenzien, Cytotoxica oder Fungizide, insbesondere verfügen sie über paclitaxel-ähnliche Eigenschaften und übertreffen Paclitaxel (Taxol®) in einigen Tests noch an Aktivität. Sie sind derzeit in klinischen Studien zur Behandlung von Krebsleiden.



[0002] Epothilone, insbesondere Epothilon B und D, zeichnen sich durch eine C7-C18(Methyl)-Einheit in der "Nordhälfte" aus, die strukturell einer modifizierten Polyprenyl-(Polyisopren-) Kette entspricht; und durch eine C1-C6(Methyl)-Einheit in der "Südhälfte", die aus Aldol-Typ-Reaktionen, z. B. gemäß der Deutschen Offenlegungsschrift Nr. 197 01 758.4, (1998), darstellbar ist. Die Begriffe Strukturelement, Synthesebaustein und Baustein werden synonym verwendet. Die Numerierung folgt derjenigen des Epothilons (s. Zeichnung).

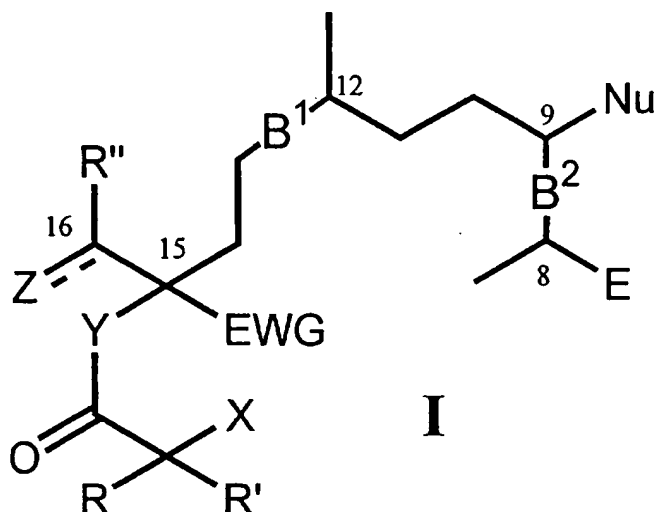
[0003] Insbesondere Substituenten und besonders Methylverzweigungen sind bei der Benennung der Bausteine als C(Zahl)-C(Zahl)-Bereich gewöhnlich nicht gesondert erwähnt, sind aber ausdrücklich – aber nicht zwingend – mit eingeschlossen.

[0004] Das Strukturelement C7-C16-Me der Epothilone oder Untereinheiten, insbesondere C7-C15-Bausteine, wurden bisher mit Prenylderivaten aus nucleophilen Prenylmetallderivaten synthetisiert, z. B. nach der Deutschen Offenlegungsschrift Nr. 197 13 970.1 (1998). Obwohl diese Methode deutliche Vorteile gegenüber anderen Methoden zum Aufbau dieses Strukturelementes enthält, ist nachteilig, daß Prenylmetallspezies, bevorzugt des Bariums, erzeugt werden müssen. Dies ist teuer, aufwendig und führt auch zu Nebenprodukten, z. B. durch Allylumlagerung (S_N2' -Angriff) während der Reaktion. Ebenso ist entweder eine Oxidation an C15 oder C16 erforderlich, um die Sauerstofffunktion einzuführen, oder diese Funktion ist passend mitzubringen, was relativ aufwendige Bausteine erfordert, die zudem für weitere Synthesen oft Probleme aufwerfen.

[0005] Bei Strukturelement C1-C6-Me der Epothilone ergab sich nach Stand der Technik oft ein Problem der Anknüpfung an C7. Diese soll syn-spezifisch erfolgen. In bisherigen Verfahren, die vor allem mit Basen erzeugte Enolate nutzen, sind Nebenreaktionen aufgrund dieser Reagenzien möglich, und/oder die Partner können nur mithilfe bestimmter Schutzgruppen oder durch geeignete Beeinflussung durch das Stereozentrum an C3 in ausreichender Ausbeute korrekt verknüpft werden.

Die Nordhälfte

[0006] Es wurde von uns nunmehr überraschend gefunden, daß natürliche, kommerzielle oder literaturbekannte Prenyl-derivate, insbesondere Geranyl-, Neryl-, Linaloyl- und Farnesyl-derivate (II, III), vorzugsweise ausgehend von den Alkoholen, Acetaten oder Halogeniden, in elektrophile Synthesebausteine des Typs II für Epothilone und deren Derivate umgewandelt werden können bzw. als solche genutzt werden können, um durch einfache nukleophile Substitution mit einem C15-C16-Strukturelement IV – insbesondere des Acetoacetat-Typs, ganz besonders IVb – verknüpft zu werden, welches an C15 bereits über die geeignete Oxidationsstufe bzw. Substitution Y verfügt. Der Begriff Derivate beinhaltet homologe, analoge und Nor-Verbindungen, vorzugsweise auch Varianten mit weiteren Substituenten an der Hauptkette oder im C15-C16-Element. Dabei ist je nach Ausgangssubstanz für die Bereiche C7-C10 und/oder C11-C14 (eine Prenyleinheit), insbesondere jedoch für C7-C14 (zwei Prenyleinheiten, z. B. aus Nerol, Geraniol und Linalool, Y = OH) keine weitere C-C-Verknüpfung erforderlich. Durch die Wahl des Startmaterials (E- oder Z-Prenylverbindung) läßt sich die Stereochemie an C12-C13 vorbestimmen.



B¹, B² Einfach- und Doppelbindung als E-(trans)-Form, Z (cis)-Form oder E/Z-Gemisch; auch Epoxid- oder Cyclopropanring, als E-(trans)-Form, Z-(cis)-Form oder E/Z-Gemisch; bevorzugt Einfach- und Doppelbindungen; besonders bevorzugt mit B¹ als Z-Doppelbindung oder Epoxid und mit B² als Einfachbindung; und/oder Kombinationen davon;
 R: H, Alkyl, Aryl, Alkyl-Aryl (CH₂-Aryl, C₂H₄-Aryl etc.), Vinyl, Cycloalkyl (3-7-gliedrig), CH_nF_{3-n} (n = 0-3), Oxa-cycloalkyl (3-7-gliedrig) und/oder Kombinationen davon, vorzugsweise H, Methyl, Ethyl, Phenyl, Benzyl, besonders bevorzugt H, Methyl, Ethyl; oder Kombinationen davon

R': wie R

R'': wie R, ganz besonders bevorzugt Methyl

E: CH₃, CH₂OH, CH₂OPG, CH=O, CO₂R, CO₂PG, CH₂X, CONR₂, CON(PG)₂, CON(OMe)(Me), CN, vorzugsweise CH₃, CH₂X, CO₂R, CO₂PG, besonders bevorzugt CH₂OH, CH₂OPG, CH=O;

X: H; OH; oder Halogen oder andere übliche Abgangsgruppen und deren Kombinationen; bevorzugt Cl, Br, I, O-Tosyl, Methylsulfonat, Trifluormethylsulfonat, Alkanoate und Arylcarboxylate; besonders bevorzugt H, Cl, Br;

Y: S, NH, NPG, NR, O, vorzugsweise NH, NPG, NR, O, besonders bevorzugt O

Nu: R, O-PG, OR, N(PG)₂, NR₂, SPG, SR, SePG, SeR, CN, N₃, Aryl, Heteroaryl, vorzugsweise R, OPG, OR, N(PG)₂, NR₂, besonders bevorzugt H, Alkyl;

Z: -OH, -O-PG, -OR, =O, =N-Nu, =CH-Hetaryl, =CH-Aryl, =PR₃; wobei alle vorgenannten doppelgebunden Gruppen Z in (E)-Form, (Z)-Form oder als (E/Z)-Gemisch vorliegen, bevorzugt =CH-Hetaryl; besonders bevorzugt =O, (E)-(2-Methylthiazol-4-yl)-CH=, (E)-(2-Methyloxazol-4-yl)-CH=

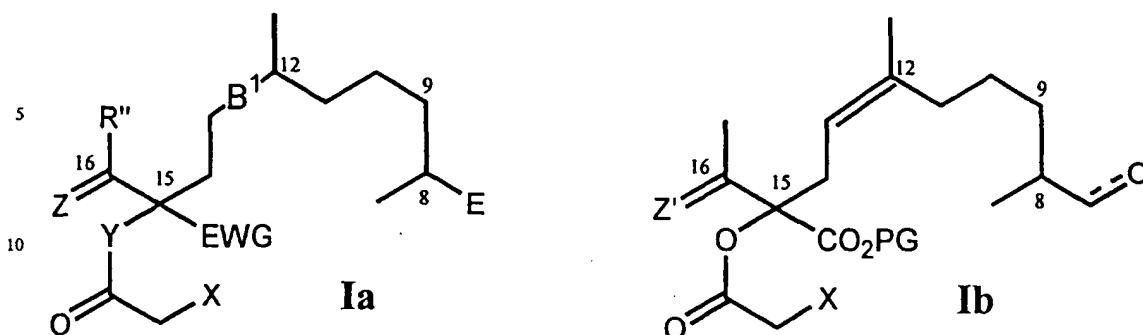
EWG: Bezeichnet Gruppen entsprechend E (s.o.) und weitere übliche elektronenziehende funktionelle Gruppen wie CN, CO-R, Alkylphosphonat, SO₂-R, SO₂OR, CF₃, CCl₃, NO₂; bevorzugt CN, CO-R, CO-NR₂; besonders bevorzugt CO₂R, CO₂PG. Mit Z = (2-Methylthiazol-4-yl)-CH= oder (2-Methyloxazol-4-yl)-CH= kann EWG auch Wasserstoff (EWG = H) sein.

Alkyl bezeichnet Kohlenwasserstoffe, auch verzweigte Isomere, mit 1-8 Kohlenstoffatomen;

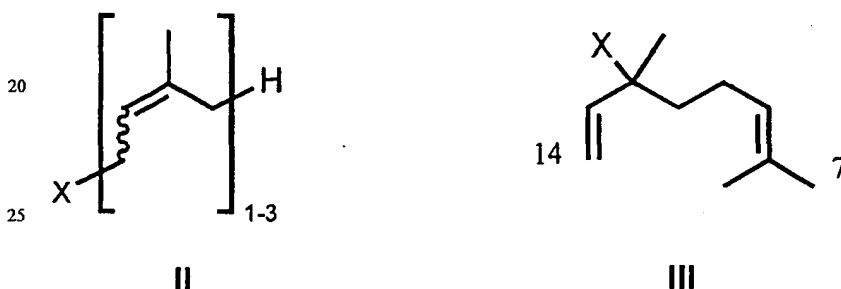
Aryl bezeichnet Phenyl-, Naphthyl, Benzyl und deren Derivate mit bis zu fünf Alkyl-, Alkoxy- oder Halogensubstituenten, bevorzugt jedoch solche mit bis zu drei Substituenten, besonders bevorzugt mit bis zu einem Substituenten; bevorzugt sind entsprechende Phenyl- und Benzyl-Derivate; und Kombinationen davon

Hetaryl oder Heteroaryl bezeichnet fünf und sechsgliedrige Heteroaromaten mit einem oder mehreren O, S, und N-Atomen; und deren Derivate mit bis zu vier Alkyl-, Alkoxy- oder Halogensubstituenten, bevorzugt jedoch solche mit bis zu zwei Substituenten, besonders bevorzugt mit bis zu einem Substituenten; bevorzugt sind entsprechende Oxazol-, Thiazol- und Pyrimidin-Derivate; besonders bevorzugt Alkylthiazolderivate; und Kombinationen davon;

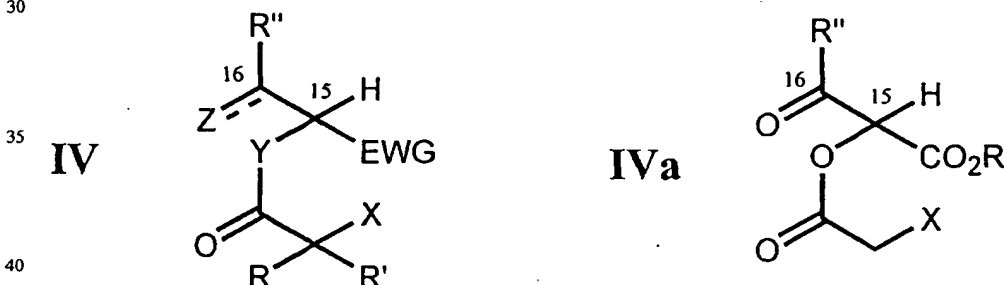
PG bezeichnet für das angegebene Verknüpfungsatom oder die angegebene funktionelle Gruppe übliche Schutzgruppen, z. B. entsprechend dem Buch GREENE/WUTS 1991 (Protective Groups in Organic Synthesis, ISBN 0-471-62301-6), wie Allyl, t-Butyl, Methyl, Benzyl, Silyl-, Acyl- oder aktivierte Methylenderivate wie Methoxymethyl, Alkoxyalkyl oder 2-Oxacycloalkyl-Schutzgruppen; bevorzugt - überwiegend für Alkohol und Aminfunktionen -, Trimethylsilyl-, Triethylsilyl-, Dimethyl-tert.-butylsilyl-, Acetyl, Propionyl, Benzoyl, Tetrahydropyranyl; weiterhin sind solche Schutzgruppen geeignet, die benachbarte oder zweiwertige Gruppen (PG)₂ unter Bildung 5-7-gliedriger Ringe gleichzeitig schützen, wie Succinyl, Phthalyl, Methylen, Acetonid; und/oder Kombinationen aller vorgenannten Schutzgruppen.



15 In Ib Z' bevorzugt = O, 2-Methylthiazol-4-ylmethyl, 2-Methyloxazol-4-ylmethyl, X = Cl, Br, besonders bevorzugt H; PG = t-Bu



X: s. Formel I, außer H, bevorzugt: OH, OAc, OTs, Cl, Br, als elektrophile Bausteine besonders bevorzugt OTs, Cl, Br



C15-16-Baustein IV. Für Substituenten s. I.

Für IVa: besonders bevorzugt X = H, R = t-Bu, R" = Me.

[0007] Erfindungsgemäß hergestellte Synthesebausteine weisen die allgemeine Strukturformel I, vorzugsweise die Formel Ia, besonders vorzugsweise die Formel Ib auf, und können in racemischer oder nichtracemischer Form, oder als einzelne Diastereomere oder Diastereomergemisch vorliegen.

[0008] Die Strukturelemente I und IV können vorzugsweise als Produkte oder als Zwischenprodukte in der Synthese von Wirkstoffen verwendet werden. Außerdem können die erfindungsgemäßen Strukturelemente I für die Synthese von Polyketid- und Terpenoid-Naturstoffen oder Derivaten von Polyketid- und Terpenoid-Naturstoffen verwendet werden, vorzugsweise für makrocyclische Wirkstoffe wie Epothilone und deren Derivate einschließlich Stereoisomeren und/oder Homologen, Nor-Verbindungen, und/oder als ganz oder teilweise invertierte Elemente, bei denen sie vorzugsweise als C7-C15- und C7-C16- oder besonders vorzugsweise als C7-C14-Bausteine des Ringes dienen können, die gegebenenfalls zusätzlich bereits vorgebildete Elemente oder auch die komplette Seitenkette an C15 des Ringes tragen können.

[0009] Diese Bausteine, nachfolgend auch als Synthesebausteine bezeichnet, sind vorzugsweise angereichert an einer enantiomeren und/oder diastereomeren Form, besonders vorzugsweise die den natürlichen Epothilonen entsprechenden Formen.

[0010] Ferner werden erfindungsgemäße Verbindungen mit der allgemeinen Strukturformel I und IV hergestellt, bei denen die funktionellen Gruppen ganz oder teilweise durch PG geschützt wurden.

[0011] Die erfindungsgemäßen Verbindungen des Typs I (Strukturelement), sowie deren Stereoisomere, wurden ausgehend von kommerziell erhältlichen oder nach bekannten Verfahren darstellbaren Ausgangsstoffen II-III durch C-C-Verknüpfung mit 2-oxy-substituierten-1,3-diaktivierte Methylenverbindungen IV, bevorzugt 2-Acyloxy-1,3-dicarbonylverbindungen, besonders bevorzugt mit 2-Acyloxy-acetoacetaten, speziell bevorzugt IVa, erhalten, wobei besonders basische Reaktionsbedingungen vorteilhaft sind.

[0012] Es wurde ferner gefunden, daß sich Modifikationen an C7, C8 und C9 dieser Verbindungen durchführen lassen, insbesondere durch Oxidation beispielsweise an C7, Reduktion. Von beispielsweise C8-9, oder nukleophile Addition an beispielsweise C9 mit E = EWG oder Substitution beispielsweise an C7; Modifikationen an C12-13, beispielsweise Epoxidierung; Modifikationen an C16, beispielsweise an Alkenylierung, wie Wittig-Typ-Reaktion mit Z = O; und Modifikationen an C15 wie Entfernen von EWG, beispielsweise Decarboxylierung; Umesterung oder Veresterung

von Y.

[0013] Die vorgenannten Substituenten, Schutzgruppen, Bindungsarten B und/oder Stereoisomeren, sowie die Reihenfolge der Verknüpfung oder Modifikation können, soweit es chemisch sinnvoll ist, beliebig geändert und kombiniert werden ("Kombinatorische Chemie, Multiple Route Combinations").

[0014] Die erfindungsgemäßen Verbindungen des Typs I, aber auch des Typs I (mit EWG = H) weisen üblicherweise in den Positionen 7 und 15 und/oder 16 wenigstens einen Substituenten auf, der nicht Wasserstoff oder R ist, vorzugsweise solche Substituenten, die geeignet sind, Verknüpfungen mit C17-C20-Seitenkettenbausteinen und besonders mit C1-C6-Bausteinen oder deren Ausgangsmaterialien herbeizuführen, wie sie z. B. in der dt. Offenlegungsschrift 197 01 758.4 v. 1998 aufgeführt sind, besonders vorzugsweise durch Ester- oder Lactonbildung eines Epothilon-C1-Bausteines mit C15 und/oder Aldol- oder Reformatsky-Typ-Reaktion eines Epothilon-C6-Bausteines mit C7 und/oder Verknüpfung eines C17-C20-Seitenkettenbausteines mit C16, sofern letzterer nicht schon in einem früheren Stadium angeknüpft wurde.

[0015] Verbindungen des Strukturelementes des Typs I mit E = CH₂OH, CHO, CO₂R lassen sich darstellen, indem Verbindungen I, vorzugsweise Ia, besonders vorzugsweise Nerylterivate, oxidiert werden, vorzugsweise in 7-Stellung. Dazu können empfindliche Positionen, die nicht oxidiert werden sollen, in üblicher und bekannter Weise (s. u.) geschützt werden, Alkohole vorzugsweise als Silylether oder Alkanoate, Carbonsäuregruppen vorzugsweise als Ester. Die Oxidation erfolgt entsprechend der Vorschriften, wie Sie z. B. in HUDLICKY 1990 (Oxidations in Organic Chemistry, 0-8412-1781-5/90) aufgeführt sind. Dabei wird die 7-Position oxidiert, vorzugsweise mit Selenreagenzien, besonders vorzugsweise katalytisch mit Selendioxyd/Peroxiden. Dabei wurde gefunden, daß je nach Verfahren und der gewählten Menge Selendioxyd, zunächst Alkohole (E = CH₂OH) oder Aldehyde (E = CHO) gebildet. Weitere Oxidation der Alkohole, zum Aldehyd vorzugsweise mit aktiviertem DMSO, aber auch Reduktion und Substitution nach üblichen Verfahren machen weitere Substituenten E zugänglich. Weitere Oxidation der Aldehyde, z. B. mit NaClO₂ oder Luft/Katalysator, liefert Carbonsäuren. Die aus den kommerziellen Prenylalkoholen oder nach obigen Verfahren gewonnenen Allylalkohole können nach bekannten Verfahren in eine aktivierte Form überführt werden, vorzugsweise in Allylhalogenide, -sulfonate oder -carboxylate, besonders bevorzugt in C7- und C14-Halogenide der Verbindungen I oder II und geschützten Derivate davon.

[0016] Weitere Modifikationen können an den Doppelbindungen erfolgen. So können diese nach literaturbekannten Verfahren in Einfachbindungen, Epoxide und Cyclopropane überführt werden. Die Reduktion gelingt nach bekannten Verfahren, vorzugsweise finden Hydridendonoren und besonders bevorzugt katalytische Verfahren, auch asymmetrische Varianten Verwendung. Eine Differenzierung der Doppelbindungen, soweit sie nicht bereits durch Substitutionsmuster der Ausgangsstoffe besteht, kann elektronisch, z. B. durch geeignet gewählte benachbarte Schutzgruppen (elektronenziehend oder -schiebend), oder vorzugsweise sterisch, z. B. durch die Wahl einer geeigneten Reihenfolge der im Patent beschriebenen Prenylmodifikationen, erfolgen. So wurde insbesondere gefunden, das mit geeigneten Gruppen EWG, insbesondere den tert.-Butylcarboxylaten (CO₂t-Bu) die C8-C9-Doppelbindung selektiv reduziert werden kann. Eine verbleibende C12-13-Doppelbindung kann z. B. mit Persäuren selektiv epoxidiert werden. Ist die C8-9-Doppelbindung elektronenziehend substituiert (E = Oxomethylterivate, bevorzugt CO₂R, CHO) lassen sich selektiv Nucleophile durch Michael-Reaktion in Position C9 einführen, bevorzugt einfache Alkylcuprate, Alkohole und Amine.

[0017] Die Reduktionen, nukleophilen Additionen, Epoxidierungen und Cyclopropanierungen der Doppelbindungen, oder Kombinationen davon, können an geeignet geschützten Prenylderivaten I nach literaturbekannten Verfahren durchgeführt werden. Soweit chemisch sinnvoll, können einige diese Modifikationen auch bei einem einfach oder zweifach an I (auch mit EWG = H) angeknüpften C1-C6-Baustein noch erfolgen, bevorzugt die Epoxidierung der C12-C13-Doppelbindung.

[0018] Ferner wurde gefunden, daß sich Verbindungen des Typs I, bevorzugt Ia in Verbindungen des Typs I mit EWG = H überführen lassen. Besonders bevorzugt verwendet man Verbindungen I mit PG = t-Butyl, speziell Ib, die unter saurer Katalyse in einem Schritt dealkylcarboxylieren zu entsprechenden Verbindungen I mit EWG = H. Letztere lassen sich ebenfalls mit C1-C6-Bausteinen verknüpfen.

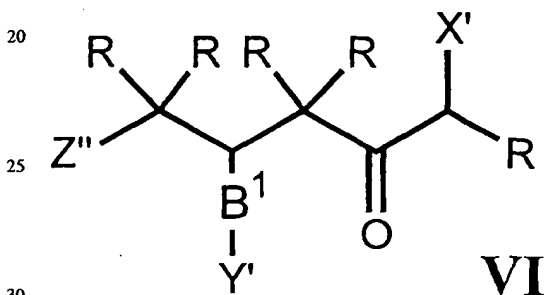
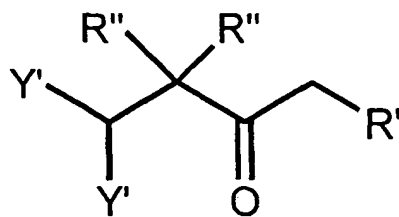
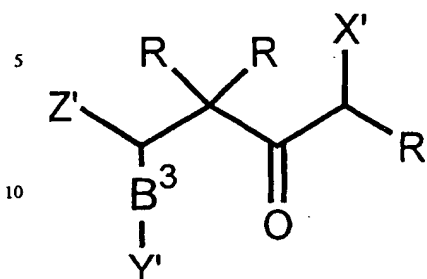
[0019] Bei den erfindungsgemäßen Verfahren werden die funktionellen Gruppen der Verbindung des Typs I-IV, vorzugsweise des Typs Ia, sowie von Intermediaten, in ihre geschützte Form übergeführt (M = PG). Geeignete Schutzgruppen sind: Allyl, Benzyl, Methyl, Ethyl, t-Butyl, aktivierte Methylenderivate wie Methoxymethyl, 1-Oxacycloalkyl, Silyl, bei letzteren bevorzugt Trialkylsilyl; und - überwiegend für Alkoholfunktionen - auch Acylschutzgruppen, bei letzteren besonders bevorzugt Acetyl, Propionyl und Benzoyl und deren Derivate. Ebenfalls solche Schutzgruppen, die benachbarte Gruppen Y gleichzeitig schützen: Acetonide, Methylen, Cyclodiacyl und solche die Carbonylgruppen schützen, besonders Acetale und cyclische Acetale (O und S). Weitere für das patentgemäß beanspruchte Verfahren geeignete Schutzgruppen sind aus GREENE/WUTS 1991 (Protective Groups in Organic Synthesis, ISBN 0-471-62301-6) bekannt, auf die ausdrücklich Bezug genommen wird. Auch Kombinationen der genannten Schutzgruppen.

Die Südhälfte

[0020] Für die Südhälfte kommt erfindungsgemäß der Verwendung der Verbindungen des Typs VI und VII in Frage. Es wurde gefunden, daß auch Verbindungen des Typs V geeignete C3-C6-Bausteine sind, und daß sich diese durch Reaktion von 2-Haloacylhalogeniden mit dem Enamin des Isobutyraldehyds und anschließender Hydrolyse und Acetalisierung, darstellen lassen. Es wurde ferner gefunden, daß in C6-Position aktivierte Verbindungen des Typs VI und V, leicht aus Verbindungen des Typs VII und Va durch Oxidation, insbesondere durch elektrophile Halogenierung, ganz besonders mit tertiären oder quartären Ammoniumperhalogeniden ausgesprochen leicht und in guter Ausbeute erhältlich sind. Es wurde gefunden, daß diese Verbindungen sich gut an C7- etc.-Bausteine, z. B. des Typs I anknüpfen lassen, bevorzugt vermittelt durch niedervalente Metallionen oder Metalle in Reformatsky-Typ-Reaktionen wie in der Deutschen Offenlegungsschrift Nr. 197 01 758.4, Germany 1998 erläutert.

[0021] Ebenfalls wurde gefunden, daß die Reaktion in außergewöhnlich hohem Maße syn-selektiv und aldehydselektiv verläuft, was es ermöglicht, Stoffe vom Typ I effizient umzusetzen, besonders auch solche bei denen Z ein Keton oder

eine Hetarylalkylidenseitenkette ist. Ein besonderer Vorteil des patentgemäßen Verfahrens ist es, daß die Funktionalitäten in großem Ausmaß ungeschützt verwendbar sind, z. B. eine Estergruppe als C1 und eine Ketogruppe an C16.



Verknüpfungen von Nord und Südhalfte

[0022] Es wurde erfindungsgemäß gefunden, daß Verknüpfungen von Nord- und Südhalfte mittels der im vorigen Abschnitt genannten Verfahren, näheres s. Beispiele und Ansprüche, durch Aldolreaktionen, bevorzugt vom Reformatsky-Typ, besonders bevorzugt mit Chrom(II)salzen, zwischen C6-C7 oder C2-C3, oder sukzessive an beiden Stellen, miteinander verknüpft oder – bei vorveresterten Bausteinen, zyklisiert werden können. Diese völlig neue Methode ermöglicht die Cyclisierung mit hoher syn-Selektivität und Chemoselektivität. Offenkettige Verbindungen können auch durch Macrolactonisierung nach bekannten Verfahren cyclisiert werden.

[0023] Auf den verschiedenen Etappen während der Bausteinsynthese als auch der Macrocyclensynthese lassen sich Modifikationen und Substitutionen erreichen. So wurde gefunden, daß sich Modifikationen an C7, C8 und C9 dieser Bausteine und an geeigneten Zwischenverbindungen auf dem Weg zum Macrocyclus durchführen lassen, insbesondere Oxidation, bevorzugt an C7, Reduktion, bevorzugt an C8-9, oder nukleophile Addition bevorzugt an C9 mit E = EWG oder Substitution bevorzugt an C7; Modifikationen an C12-13, bevorzugt an Epoxidierung; Modifikationen an C 16, bevorzugt an Alkenylierung, besonders bevorzugt Willig-Typ-Reaktion mit Z = O; und Modifikationen an C15, bevorzugt Entfernen von EWG, besonders bevorzugt durch Decarboxylierung; Umesterung oder Verseifung/Veresterung von Y. Die vorgenannten Substituenten, Schutzgruppen, Bindungsarten B und/oder Stereoisomeren, sowie die Reihenfolge der Verknüpfung oder Modifikation können, soweit es chemisch sinnvoll ist, beliebig geändert und kombiniert werden "Kombinatorische Chemie, Multiple Route Combinations".

BEISPIELE

[0024] Bei den angegebenen Verbindungen kann es sich, sofern nicht explizit anders angegeben, auch um Isomerengemische, (Racemate, und/oder Diastereomere) handeln.

[0025] Enantiomerenangereicherte Verbindungen sind gewöhnlich durch die Angabe eines Drehwertes angezeigt. Bei Bedarf wurden die erhaltenen Produkte durch im Stand der Technik bekannte Reinigungsverfahren gereinigt.

1. tert.-Butyl-2-bromacetoacetate

[0026] Zu einer Lösung von tert.-butyl-acetoacetate (49.0 ml, 47.5 g, 300 mmol) in Aceton (30 ml) wurde N-bromsuccinimid (58.7 g, 330 mmol) portionsweise gegeben. Die erhaltene Suspension wurde eine Stunde bei Umgebungstemperatur gerührt und anschließend filtriert. Das Filtrat wurde im Vakuum eingedunstet und der Rückstand in 300 ml Petroleumether aufgenommen. Nach dreimaligem Waschen mit je 100 ml Wasser wurde die Lösung über Na₂SO₄ getrocknet und filtriert. Anschließend wurde durch Einengen im Vakuum das Produkt erhalten.

2. tert.-Butyl-2-acetoxyacetoacetate

[0027] Eine Lösung von Eisessig (10.6 ml, 186 mmol) in DMF (169 ml) wurde mit Triethylamin (25.8 ml, 186 mmol)

unter Eiskühlung neutralisiert. Zu der so erhaltenen Triethylammoniumacetatlösung wurde bei 0°C tert.-butyl-2-bromoacetoacetate (40.0 g, 169 mmol) tropfenweise zugegeben. Das Eisbad wurde nach vollendeter Zugabe entfernt und die Reaktionsmischung wurde zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschliessend wurde mit Wasser (280 ml) gelöscht und mit Ethylacetat extrahiert (3 × 215 ml). Die organischen Phasen wurden vereinigt und sowohl mit Wasser (3 × 215 ml) als auch konzentrierter NaCl-Lösung (1 × 215 ml) gewaschen. Nach trocknen über Na₂SO₄, Filtrieren und Einengen im Vakuum erhielt man das Produkt Öl, welches durch zweifache Destillation bei 12 mbar und 128°C gereinigt wurde.

3. (4Z)-2-Acetoxy-2-acetyl-5,9-dimehtyl-deca-4,8-diensäure-tert.-butylester

[0028] tert.-Butyl-2-acetoxyacetoacetat (19.5 g, 90 mmol) wurde langsam zu einer Suspension von NaH (2.59 g, 108 mmol) in DMF (180 ml) at 0°C getropft. Nachdem die Gasentwicklung abgeschlossen war, wurde Nerylbromid (19.6 g, 90 mmol) bei 0°C langsam zugetropft. Schliesslich wurde das Eisbad entfernt und 16 Stunden bei Umgebungstemperatur gerührt. Die erhaltene gelbe Lösung wurde mit Diethylether verdünnt (750 ml) und mit Wasser (3 × 200 ml) und konzentrierter NaCl-Lösung (1 × 200 ml) gewaschen. Nach Trocknen über Na₂SO₄, Filtrieren und Einengen im Vakuum erhielt man das Produkt.

4. (4Z)-2-Acetoxy-2-acetyl-5,9-dimehtyl-10-hydroxy-deca-4,8-diensäure-tert.-butylester

[0029] Fein pulverisiertes Selendioxid (0.158 g, 1.42 mmol) wurde in DCM (50 ml) suspensiert. Danach gab man eine 70% tert.-Butylhydroperoxidlösung (10.2 g, 79.5 mmol) zu und rührte 30 Minuten bei Umgebungstemperatur. Schliesslich wurden 10.0 g (28.4 mmol) (4Z)-2-Acetoxy-2-acetyl-5,9-dimehtyl-deca-4,8-diensäure-tert.-butylester zugegeben und bei Umgebungstemperatur für 48 Stunden gerührt. Nach Einengen im Vakuum wurden 50 ml Toluol zugegeben und im Vakuum entfernt (dies dient der Entfernung überschüssigen tert.-Butylhydroperoxids). Dies wurde insgesamt dreimal wiederholt und das erhaltene Produkt wurde mittels Flashchromatographie (Parameter der Chromatographiesäule: 5.0 × 19.5 cm, Ethylacetat/Petroleumether = 1 : 2) getrennt.

5. Enantiomerenangereicherter (4Z)-2-Acetoxy-2-acetyl-5,9-dimehtyl-10-hydroxy-deca-4-ensäure-tert.-butylester

[0030] 7.94 g (21.6 mmol) (4Z)-2-Acetoxy-2-acetyl-5,9-dimehtyl-10-hydroxy-deca-4,8-diensäure-tert.-butylester wurden in 15.0 ml absolutem Methanol gelöst und 750 µl demineralisiertes Wasser zugefügt. Die erhaltene Lösung wurde mittels dreier Einfrier-Auftau-Zyklen entgast. Anschliessend wurden 185 mg Ru(R-BINAP)(OAc)₂ sowie ein Magnetrührstab zugegeben und die erhaltene zitronengelbe Lösung in einen Autoklaven überführt. Die Stickstoffatmosphäre wurde mittels dreimaligem Füllen und Entlassen von Wasserstoffgas (5.0 Qualität) aus dem Autoklaven verdrängt. Schliesslich wurde ein Druck von 100 bar Wasserstoffgas (5.0 Qualität) angelcg und 25 Stunden bei Umgebungstemperatur gerührt. Das Gas wurde aus dem Autoklaven entlassen und die Lösung wurde im Vakuum eingeeengt. Das zurückbleibende Produkt wurde mittels Flashchromatographie (Parameter der Chromatographiesäule: 4.5 × 25.0 cm, Ethylacetat/Petroleumether = 1 : 2) gereinigt.

6. Enantiomerenangereichertes 3-Acetoxy-11-hydroxy-6,10-dimethyl-5-undecen-2-on

[0031] 1.032 g (2.79 mmol) (9S)(4Z)-2-acetoxy-2-acetyl-5,9-dimehtyl-10-hydroxy-deca-4-ensäure-tert.-butylester wurden in 28 ml DCM gelöst und 2.80 ml TFA zugegeben. Nach zweistündigem Rühren bei Umgebungstemperatur wurden alle flüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt und das zurückbleibende braune Öl in 28.0 ml Methanol gelöst. Anschliessend wurden 5.6 ml gesättigte NaHCO₃-Lösung zugegeben und die erhaltene Suspension 140 Minuten bei Umgebungstemperatur gerührt. Nach Zugabe von 200 ml Ether wurde die organische Phase zweimal mit 50 ml demineralisiertem Wasser sowie einmal mit 50 ml konzentrierter NaCl-Lösung gewaschen und anschliessend über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Filtrieren und Einengen im Vakuum erhielt man das Produkt, welches mittels Flashchromatographie (Parameter der Chromatographiesäule: 2.0 × 20.0 cm, Ethylacetat/Petroleumether = 2 : 3) gereinigt wurde.

7. Enantiomerenangereichertes 3-Acetoxy-11-tert.-butyl-dimethylsilyloxy-6,10-dimethyl-5-undecen-2-on

[0032] 528 mg (1.95 mmol) 3-Acetoxy-11-hydroxy-6,10-dimethyl-5-undecen-2-on wurden in 10.0 ml absolutem DCM gelöst und mit sowohl 541 µl (395 mg, 3.90 mmol) Triethylamin als auch 12 mg (0.10 mmol) DMAP versetzt. Die Lösung wurde mit Hilfe eines Eisbades gekühlt und fünf Minuten gerührt. Danach wurden 368 mg (2.44 mmol) TBDMSCl auf einmal zugefügt und die erhaltene Lösung erst zwei Stunden bei 0°C und schliesslich 14 Stunden bei Umgebungstemperatur gerührt.

[0033] Man erhielt eine farblose Suspension, welche man auf 0°C abkühlt, bevor man schliesslich 460 µl Methanol zugefügte und 30 Minuten rührte. Anschliessend wurden 15 ml Diethylether und 15 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung zugefügt und intensiv gerührt. Die wässrige Phase wurde zweimal mit 10 ml Diethylether extrahiert und die organischen Phasen vereinigt. Es wurde mit 15 ml ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Das zurückbleibende Produkt wurde mittels Flashchromatographie (Parameter der Chromatographiesäule: 2.0 × 20.0 cm, Ethylacetat/Petroleumether = 1 : 10) gereinigt.

8. 3-Acetoxy-11-(tert.-butyl-dimethyl-silanyloxy)-2,6,10-trimethyl-1-(2-methyl-thiazol-4-yl)-undeca-1,5-dien

[0034] Eine Lösung von 524 mg (1.50 mmol) 2-methyl-4-(methyl-tributylphosphoniumbromid)-1,3-thiazol in 10.0 ml abs. THF wurde auf -63°C gekühlt und 749 µl (1.50 mmol) einer 2.0 M Natrium-hexamethyldisilazid-Lösung in THF

wurden langsam zugetropft. Nach fünfzehnminütigem Rühren wurde eine Lösung von 480 mg (1.25 mmol) 3-Acetoxy-11-tert.-butyl-dimethylsilyloxy-6,10-dimethyl-5-undecen-2-on in 4.0 ml THF langsam zugetropft. Nach 30 Minuten rühren bei -63°C wurde die Lösung auf 55°C erwärmt und eine weitere Stunde gerührt. Anschliessend wurde das Heizbad entfernt und 20 ml gesättigte NH₄Cl-Lösung zugegeben. Die Phasen wurden geschieden und die wässrige Phase dreimal mit 20 ml Diethylether extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereinigt und dreimal mit 20 ml demineralisiertem Wasser sowie einmal mit 20 ml gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Schliesslich wurde über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Das zurückbleibende Produkt wurde mittels Flashchromatographie (Parameter der Chromatographiesäule: 2.0 × 20.0 cm, Ethylacetat/Petroleumether = 1 : 4) gereinigt.

9. Enantiomerenangereichertes 11-(tert.-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-2,6,10-trimethyl-1-(2-methyl-thiazol-4-yl)-undeca-1,5-dien-3-ol

[0035] 221 mg (0.461 mmol) 3-Acetoxy-11-(tert.-butyl-dimethyl-silanyloxy)-2,6,10-trimethyl-1-(2-methyl-thiazol-4-yl)-undeca-1,5-dien und 64 mg (0.461 mmol) K₂CO₃ wurden in 5.5 ml absolutem Methanol zwei Stunden bei Umgebungstemperatur gerührt. Anschliessend wurden 30 ml Ethylacetat zugefügt und die organische Phase wurde mit demineralisiertem Wasser (3 × 10 ml) und mit gesättigter NaCl-Lösung (1 × 10 ml) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und letztendlich im Vakuum eingeeengt. Man erhielt ein Produkt, welches flashchromatographisch (Parameter der Chromatographiesäule: 2.0 × 20.0 cm, Ethylacetat/Petroleumether = 1 : 4) gereinigt wurde.

10. (4S)-3-[(3S)-4,4-Dimethyl-1,5-dioxo-3-hydroxyheptyl]-4-benzyl-2-oxazolidinon

[0036] Zu 2.55 g (14.4 mmol) (S)-4-Benzyl-2-oxazolidinon in 50 ml Tetrahydrofuran wurden bei -78°C 9.0 ml (14.4 mmol) Butyllithium (1.6 M in Hexan) getropft. 1.25 ml (14.4 mmol) Bromacetyl bromid wurden auf einmal zugegeben. Man rührt 30 min at -78°C und erwärmt auf Raumtemperatur. Im Handschuhkasten werden 2.03 g (15.8 mmol) 2,2-dimethyl-3-oxopentanal, 4.42 g (36.0 mmol) CrCl₂ und 193 mg (1.44 mmol) LiI zugegeben. Nach acht Stunden Reaktionszeit bei 20°C wurden 20 ml gesättigte NaCl-Lösung zugegeben und das dunkelgrüne zweiphasige System 15 Minuten lang gerührt. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase wurde dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden dreimal mit demineralisiertem Wasser sowie einmal mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Das Produkt wurde an Kieselgel mit Essigester/Petrolether (1 : 1) chromatographiert.

11. (4S)-3-[(3S)-4,4-Dimethyl-1,5-dioxo-3-(tert.-butyl-dimethyl-silanyloxy)]-4-benzyl-2-oxazolidinon

[0037] Zu 1.50 g (4.32 mmol) (4S)-3-[(3S)-4,4-Dimethyl-1,5-dioxo-3-hydroxyheptyl]-4-benzyl-2-oxazolidinon in 20 ml absolutem DCM wurden bei 0°C unter Argon 1.11 ml (9.50 mmol) frisch destilliertes 2,6-Lutidin und 1.49 ml (6.48 mmol) (tert.-Butyl-dimethylsilyl)-trifluormethansulfonat gegeben. Nach 2.5 Stunden rühren bei 0°C gab man 4.0 ml 2 N NaOH-Lösung zu und verdünnte mit 30 ml DCM. Nach Phasentrennung wurde die organische Phase zweimal mit 30 ml 2 N Salzsäure und einmal mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Man trocknete mit MgSO₄, engte im Vakuum ein und chromatographierte das Produkt an Kieselgel mit Essigester/Petroleumether (1 : 4).

12. (3S)-3-(tert.-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-4,4-dimethyl-5-oxo-heptanoic acid

[0038] Zu 742 mg (1.61 mmol) (4S)-3-[(3S)-4,4-Dimethyl-1,5-dioxo-3-(tert.-butyl-dimethylsilyloxy)]-4-benzyl-2-oxazolidinon in 36 ml tetrahydrofurane/water (3 : 1) wurden bei 0°C 1.11 ml (9.66 mmol) Wasserstoffperoxidlösung (30%) und 135 mg (3.22 mmol) Lithiumhydroxid-Hydrat gegeben. Nach einer Stunde Rühren wurden 1.40 g Natriumsulfit in 20 ml demineralisiertem Wasser zugegeben. Man pufferte mit wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung, entfernte Tetrahydrofuran im Vakuum und wäscht die wässrige Lösung dreimal mit 5.0 ml DCM. Die wässrige Phase wurde mit HCl (10%) auf pH 1 angesäuert und fünfmal mit 10 ml DCM extrahiert. Die organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und das Produkt im Vakuum eingeeengt.

13. (3S)-6-Brom-3-(tert.-butyl-dimethyl-silanyloxy)-4,4-dimethyl-5-oxo-heptanoic acid

[0039] Zu einer Lösung von 116 mg (0.383 mmol) (3S)-3-(tert.-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-4,4-dimethyl-5-oxo-heptanoic acid in 3.8 ml Tetrahydrofuran wurden bei 0°C 152 mg (0.403 mmol) Phenyltrimethylammoniumbromid-dibromid gegeben. Nach fünfzehnminütigem Rühren wurde das Eisbad entfernt und eine weitere Stunde bei Umgebungstemperatur gerührt. Zur erhaltenen Suspension wurden 5.0 ml demineralisiertes Wasser gegeben. Die wässrige Phase wurde dreimal mit 8 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 10 ml 1 N HCl-Lösung und mit 10 ml gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, anschliessend über Na₂SO₄ getrocknet, letztendlich filtriert und im Vakuum eingeeengt. Das zurückbleibende Öl wurde flashchromatographisch (Parameter der Chromatographiesäule: 1.0 × 20.0 cm, Ethylacetat/Petroleumether = 1 : 4 mit 2% Eisessig) gereinigt. Zwei Fraktionen konnten isoliert werden. Fraktion 1 enthielt ein einziges Diastereomer, Fraktion 2 war eine Diastereomerenmischung.

14. 6-Brom-3-(tert.-butyl-dimethyl-silanyloxy)-4,4-dimethyl-5-oxo-heptanoic acid 9-(tert.-butyl-dimethyl-silanyloxy)-4,8-dimethyl-1-[1-methyl-2-(2-methyl-thiazol-4-yl)-vinyl]-non-3-enylester

[0040] 127 mg (0.291 mmol) 11-(tert.-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-2,6,10-trimethyl-1-(2-methyl-thiazol-4-yl)-undeca-1,5-dien-3-ol, 115 mg (0.291 mmol) (3S)-6-Brom-3-(tert.-butyl-dimethyl-silanyloxy)-4,4-dimethyl-5-oxo-heptanoic acid und 7 mg (0.058 mmol) DMAP wurden in 1.60 ml absolutem DCM gelöst und auf 0°C gekühlt. Unter Rühren

wurden 73 mg (0.378 mmol) EDCI bei 0°C zugefügt. Nach zehnmütigem Rühren, wurde das Eisbad entfernt und 18 Stunden bei Umgebungstemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und das Produkt mittels Flashchromatographie (Parameter der Chromatographiesäule: 2.0 × 20.0 cm, Ethylacetat/Petroleumether = 1 : 4) gereinigt.

15. 6-Brom-3-(tert.-butyl-dimethyl-silanyloxy)-4,4-dimethyl-5-oxo-heptanoic acid 9-hydroxy-4,8-dimethyl-1-[1-methyl-2-(2-methyl-thiazol-4-yl)-vinyl]-non-3-enylester

[0041] 162 mg (0.202 mmol) 6-Brom-3-(tert.-butyl-dimethyl-silanyloxy)-4,4-dimethyl-5-oxo-heptanoic acid 9-(tert.-butyl-dimethyl-silanyloxy)-4, 8-dimethyl-1-[1-methyl-2-(2-methyl-thiazol-4-yl)-vinyl]-non-3-enylester wurden in 6.0 ml eines 1 : 1-Gemisches von DCM und MeOH gelöst und auf 0°C gekühlt. Nach Zugabe von 47 mg (0.202 mmol) CSA wurde die Lösung 2.5 Stunden bei 0°C gerührt. Nach Zugabe von 42 µl (31 mg, 0.303 mmol) Triethylamin wurden die Lösemittel im Vakuum entfernt und das zurückbleibende Produkt flashchromatographisch (Parameter der Chromatographiesäule: 2.0 × 20.0 cm, Ethylacetat/Petroleumether = 1 : 2) gereinigt.

16. 6-Brom-3-(tert.-butyl-dimethyl-silanyloxy)-4,4-dimethyl-5-oxo-heptanoic acid 4,8-dimethyl-1-[1-methyl-2-(2-methyl-thiazol-4-yl)-vinyl]-9-oxo-non-3-enylester

[0042] 119 mg (0.173 mmol) 6-Brom-3-(tert.-butyl-dimethyl-silanyloxy)-4,4-dimethyl-5-oxo-heptanoic acid 9-hydroxy-4,8-dimethyl-1-[1-methyl-2-(2-methyl-thiazol-4-yl)-vinyl]-non-3-enylester wurden in 2.10 ml DCM und 700 µl DMSO gelöst und auf 0°C gekühlt.

[0043] Anschließend wurden unter Rühren 120 µl (885 mg, 0.865 mmol) Triethylamin zugegeben. Nach Zugabe von 110 mg (0.692 mmol) SO₃ · Pyridine-Komplex wurde 40 min bei 0°C gerührt. Anschließend wurde mit 30 ml Ethylacetat verdünnt und zweimal mit 10 ml demineralisiertem Wasser sowie einmal mit 10 ml gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet, anschließend filtriert und im Vakuum eingeeengt. Das erhaltene Produkt wurde nicht weiter behandelt und konnte im folgenden Reaktionsschritt direkt eingesetzt werden.

17. 4-(tert.-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-8-hydroxy-5,5,7,9,13-pentamethyl-16-[1-methyl-2-(2-methyl-thiazol-4-yl)-vinyl]-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dione

[= 3-O-(tert.-Butyl-dimethyl-silanyl)-epothilone D]

[0044] Zu einer Suspension von 35 mg (0.285 mmol) CrCl₂ und 30 mg (0.224 mmol) LiI in 25 ml trockenem Tetrahydrofuran wurde eine Lösung von 80 mg (0.117 mmol) 6-Brom-3-(tert.-butyl-dimethyl-silanyloxy)-4,4-dimethyl-5-oxo-heptanoic acid 4,8-dimethyl-1-[1-methyl-2-(2-methyl-thiazol-4-yl)-vinyl]-9-oxo-non-3-enylester in 5.0 ml absolutem Tetrahydrofuran innerhalb 80 min mit Hilfe einer Spritzenpumpe zugegeben. Nach vollendeter Zugabe wurde die erhaltene Suspension weitere zwei Stunden bei Umgebungstemperatur gerührt.

[0045] Anschließend wurde mit 20 ml halbkonzentrierter NH₄Cl-Lösung gelöscht, die organische Phase mit Diethylether (5 × 15 ml) extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereinigt und zweimal mit 15 ml demineralisiertem Wasser sowie zweimal mit 15 ml gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Dabei erhielt man 67 mg eines gelben Öls.

Dieses Öl enthielt verschiedene 6,7,8,15-stereoisomere Makrocyclen, von denen drei auf folgende Weise isoliert werden konnten.

Flashchromatographie (Parameter der Chromatographiesäule: 1.0 × 20.0 cm, Diethylether/Petroleumether = 1 : 2) erlaubte die Isolierung mehrerer Fraktionen, welche durch präparative HPLC auf einer Econosil C18/10 µ 10 × 250 mm Säule unter isokratischen Bedingungen mit 85% MeCN, 15% Wasser (welches 1% Ameisensäure enthält) bei 5.0 ml/min weiter aufgetrennt werden konnten, und u. a. folgende drei 3-TBS-geschützte Epothilondiastereomere lieferte.

17.1. Diastereomer A

Ausbeute: 4 mg (0.0066 mmol, 6%) farbloses Öl

R_F-Wert: 0.30

retention time: 42.5 to 63 minutes

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃, TMS):

δ = 0.04 (s, 3H, TBS), 0.13 (s, 3H, TBS), 0.89 (s, 9H, TBS), 1.05 (s, 3H, H-22 or H-23), 1.06 (d, J = 6.8 Hz, 3H, H-25), 1.15 (d, J = 6.9 Hz, 3H, H-24), 1.24 (s, 3H, H-22 or H-23), 1.28–1.58 (m, 6H), 1.69 (s, 3H, H-26), 1.95–2.10 (m, 1H, H-11), 2.07 (s, 3H, H-27), 2.05–2.60 (m, 4H), 2.70 (s, 3H, H-21), 3.10 (m, 1H), 3.50 (m, 1H), 4.41 (dd, J = 7.8 Hz, J = 3.1 Hz, 1H, H-3), 5.10–5.20 (m, 2H), 6.49 (s, 1H, H-17), 6.94 (s, 1H, H-19) ppm.

HRMS: calculated for C₃₃H₅₆NO₅Si (MH⁺): 606.3648

found: 606.3650

[α]_D²⁵ = -5.4°

C₃₃H₅₅NO₅Si (605,95)

17.2. Diastereomer B

Ausbeute: 7 mg (0.0116 mmol, 10%) farbloses Öl

R_F-Wert: 0.15 and 0.18

retention time: 24 to 36 minutes

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, TMS):

- δ = 0.05 (s, 3H, TBS), 0.06 (s, 3H, TBS), 0.83 (s, 9H, TBS), 1.00 (d, J = 7.1 Hz, 3H, H-25), 1.08 (s, 3H, H-22 or H-23), 1.16 (d, J = 6.9 Hz, 3H, H-24), 1.24 (s, 3H, H-22 or H-23), 1.28-1.40 (m, 2H), 1.58 (br, 3H), 1.65 (s, 3H, H-26), 1.72-1.82 (m, 1H, H-8), 1.88-1.96 (m, 1H, H-11), 2.09 (d, J = 1.1 Hz, 3H, H-27), 2.20-2.32 (m, 2H, H-11 and H-14), 2.47 (dd, J = 16.8 Hz, J = 6.0 Hz, 1H, H-2), 2.54 (dd, J = 16.6 Hz, J = 5.0 Hz, 1H, H-2), 2.60-2.70 (m, 1H, H-14), 2.71 (s, 3H, H-21), 3.22 (qd, J = 6.9 Hz, J = 2.1 Hz, 1H, H-6), 3.81 (dd, J = 4.6 Hz, J = 2.1 Hz, 1H, H-7), 4.47 (t, J = 5.6 Hz, 1H, H-3), 5.13 (m, 1H, H-13), 5.28 (dd, J = 8.0 Hz, J = 3.5 Hz, 1H, H-15), 6.48 (s, 1H, H-17), 6.94 (s, 1H, H-19) ppm.

HRMS: calculated for C₃₃H₅₆NO₅Si (MH⁺): 606.3648

found: 606.3663

- 10 [α]_D²⁵ = +4.89°

C₃₃H₅₅NO₅Si (605,95)

17.3. Diastereomer C

- 15 Ausbeute: 2 mg (0.0033 mmol, 3%) farbloses Öl

R_F-Wert: 0.09

retention time: 37.5 to 54.0 minutes

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, TMS):

- δ = 0.01 (s, 3H, TBS), 0.10 (s, 3H, TBS), 0.83 (s, 9H, TBS), 1.05 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.10 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.13 (s, 3H), 1.16 (s, 3H), 1.20-1.40 (m, 2H), 1.50-1.65 (m, 3H), 1.69 (s, 3H, H-26), 1.70-1.80 (m, 1H), 2.05-2.18 (m, 1H), 2.07 (d, J = 1.0 Hz, 3H, H-27), 2.45-2.55 (m, 1H), 2.67-2.75 (m, 1H), 2.71 (s, 3H, H-21), 2.78 (d, J = 6.5 Hz, 2H, H-2), 3.21 (q, J = 6.9 Hz, 1H, H-6), 3.68 (d, J = 9.6 Hz, 1H, H-7), 3.75 (s, 1H, OH), 4.18 (t, J = 6.4 Hz, 1H, H-3), 5.02 (dd, J = 10.1 Hz, J = 2.0 Hz, 1H, H-15), 5.15 (m, 1H, H-13), 6.55 (s, 1H, H-17), 6.95 (s, 1H, H-19) ppm.

[α]_D²⁵ = +14.6°

- 25 C₃₃H₅₅NO₅Si (605,95)

18. 3-Acetoxy-11-(tetrahydro-pyran-2-yloxy)-6,10-dimethyl-5-undecen-2-on

- 30 [0046] 324 mg (1,20 mmol) eines Rohprodukts von 3-Acetoxy-11-hydroxy-6,10-dimethyl-5-undecen-2-on und 219 µl (202 mg, 2,40 mmol) Dihydropyran wurden in 8,5 ml DCM gelöst. Nach Zugabe von 30 mg (0.12 mmol) Pyridinium-paratoluolsulfonat wurde die Reaktionsmischung 18 Stunden bei Umgebungstemperatur gerührt. Danach wurden 25 ml Diethylether zugefügt, die erhaltene organische Phase einmal mit 25 ml halbkonzentrierter NaCl-Lösung gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Filtration und Entfernen der Lösemittel im Vakuum wurde das zurückbleibende Produkt mittels Flashchromatographie (Parameter der Chromatographiesäule: 2.0 × 20.0 cm, Ethylacetat/Petroleumether = 1 : 4) an Kieselgel gereinigt.

19. Essigsäure 4,8-dimethyl-1-[1-methyl-2-(2-methyl-thiazol-4-yl)-vinyl]-9-(tetrahydro-pyran-2-yloxy)-non-3-enylester

- 40 [0047] Eine Lösung von 200 mg (0.57 mmol) 2-Methyl-4-(methyl-tributylphosphoniumbromide)-1,3-thiazole in 5.0 ml abs. THF wurde auf -63°C gekühlt und mit 286 µl (0.57 mmol) einer 2.0 M Natrium-hexamethyldisilazid Lösung tropfenweise versetzt. Nach fünfzehnminütigem Rühren wurde eine Lösung von 167 mg (0.48 mmol) 3-Acetoxy-11-(2-tetrahydropyran-yloxy)-6,10-dimethyl-5-undecen-2-on in 2.0 ml THF langsam zugetropft. Nach fünfzehnminütigem Rühren bei -63°C wurde die Lösung auf 55°C erwärmt und eine weitere Stunde gerührt. Danach wurde das Wärmebad entfernt und 10 ml gesättigte NH₄Cl-Lösung zugegeben.

- 45 [0048] Dreifache Extraktion mit 10 ml ether, Waschen der vereinigten Etherphasen mit demi water (3 × 10 ml) und mit gesättigter NaCl-Lösung (1 × 10 ml), Trocknen über Na₂SO₄, Filtration und Entfernen des Lösemittels im Vakuum gab ein Produkt, welches mittels Flashchromatographie (Parameter der Chromatographiesäule: 2.0 × 20.0 cm, Ethylacetat/Petroleumether = 1 : 4) an Kieselgel gereinigt wurde.

50

20. Essigsäure 9-hydroxy-4,8-dimethyl-1-[1-methyl-2-(2-methyl-thiazol-4-yl)-vinyl]-non-3-enylester

- 55 [0049] Eine Lösung von 238 mg (0.53 mmol) Essigsäure 4,8-dimethyl-1-[1-methyl-2-(2-methyl-thiazol-4-yl)-vinyl]-9-(tetrahydro-pyran-2-yloxy)-non-3-enylester und 13 mg (0.053 mmol) Pyridinium-paratoluolsulfonate in 5.0 ml 96% Ethanol wurde acht Stunden bei 55°C gerührt. Nach Einengen im Vakuum wurde der Rückstand in 25 ml Diethylether aufgenommen. Die organische Phase wurde mit 5% NaHCO₃ (2 × 10 ml) und mit konzentrierter NaCl-Lösung (1 × 10 l) gewaschen, dann über Na₂SO₄ getrocknet, schliesslich filtriert und im Vakuum eingeeengt. Das zurückbleibende Produkt wurde mittels Flashchromatographie (Parameter der Chromatographiesäule: 2.0 × 20.0 cm, Ethylacetat/Petroleumether = 1 : 2) an Kieselgel gereinigt.

60

21. Essigsäure 4,8-dimethyl-1-[1-methyl-2-(2-methyl-thiazol-4-yl)-vinyl]-9-oxo-non-3-enylester

- 65 [0050] 26 µl (38 mg, 0.30 mmol) Oxalylchloride wurden in 2.0 ml abs. DCM gelöst und auf -63°C gekühlt. Nach Zugabe einer Lösung von 42 µl (46 mg, 0.59 mmol) abs. DMSO in 0.5 ml abs. DCM wurde 10 min bei -63°C gerührt und eine Lösung von 99 mg (0.27 mmol) Essigsäure 9-hydroxy-4,8-dimethyl-1-[1-methyl-2-(2-methyl-thiazol-4-yl)-vinyl]-non-3-enylester in 1.0 ml abs. DCM langsam zugetropft. Nach dreissigminütigem Rühren bei -68°C wurden 187 µl (137 mg, 1.35 mmol) Triethylamin zugefügt. Schliesslich liess man auf Umgebungstemperatur auftauen und eine Stunde bei dieser Temperatur rühren.

[0051] Nach Zugabe von 5.0 ml Wasser wurden die Phasen getrennt und die wässrige Phase zweimal mit 5.0 ml DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NH_4Cl -Lösung ($2 \times 4.5 \text{ ml}$), mit Wasser ($1 \times 4.5 \text{ ml}$) und mit konzentrierter NaCl -Lösung gewaschen ($1 \times 4.5 \text{ ml}$). Nach Trocknen über Na_2SO_4 , Filtration und Einengen im Vakuum wurde das erhaltene Produkt mittels Flashchromatographie (Parameter der Chromatographiesäule: $2.0 \times 20.0 \text{ cm}$, Ethylacetat/Petroleumether = 1 : 2) an Kieselgel gereinigt.

5

22. Essigsäure 1-acetyl-9-hydroxy-13,13-dimethoxy-4,8,10,12,12-pentamethyl-11-oxo-tridec-3-enylester

[0052] 107 mg (0.86 mmol) CrCl_2 und 54 mg (0.4 mmol) LiI wurden in 1.0 ml abs. THF suspensiert und mit einer Lösung von 103 mg (0.38 mmol) Essigsäure 1-acetyl-4,8-dimethyl-9-oxo-non-3-enylester in 1.0 ml abs. THF versetzt. Anschliessend gibt man 102 mg (0.40 mmol) 4-Brom-1,1-dimethoxy-2,2-dimethyl-pentan-3-on auf einmal zu. Nach dreistündigem Rühren bei Umgebungstemperatur wurde mit 2.0 ml sauerstofffreier ges. NaCl -Lösung gelöscht und die wässrige Phase fünfmal mit 2.0 ml eines 5 : 1 Diethylether/Pentan Gemischs extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden dreimal mit 2.0 ml gesättigter NH_4Cl -Lösung gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und eingengt. Das zurückbleibende Produkt wurde mittels Flashchromatographie (Parameter der Chromatographiesäule: $2.0 \times 20.0 \text{ cm}$, Ethylacetat/Petroleumether = 1 : 1) an Kieselgel gereinigt. Man erhielt zwei Diastereomere.

10

15

syn/anti-Diastereomer

Ausbeute: 97 mg (0.22 mmol, 58%) farbloses Öl

20

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3 , TMS):

δ = 0.84 (d, 3H, J = 6.7 Hz), 1.02 (d, 3H, J = 7.0 Hz), 1.15 (s, 3H), 1.18 (s, 3H), 1.30–1.90 (m, 5H), 1.70 (pseudo-dublett, 3H, J = 1.3 Hz), 1.99–2.05 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.45–2.51 (m, 2H), 3.27 (qd, 1H, J = 7.0 Hz, J = 1.6 Hz), 3.37 (dd, 1H, J = 9.1 Hz, J = 1.5 Hz), 3.47 (br, 1H, OH), 3.49 (s, 3H), 3.51 (s, 3H), 4.28 (s, 1H), 4.98 (m, 1H), 5.09 (m, 1H) ppm.

25

$^{13}\text{C-NMR}$ (62.5 MHz, CDCl_3 , TMS):

δ = 9.72 (q), 15.48 (q), 19.59 (q), 19.93 (q), 20.67 (q), 23.46 (q), 25.03 (t), 26.56 (q), 29.00 (t), 32.26 (t), 32.74 (t), 35.31 (d), 41.29 (d), 54.11 (s), 58.59 (q), 58.83 (q), 74.69 (d), 78.59 (d), 111.21 (d), 117.80 (d), 139.87 (s), 170.54 (s), 205.20 (s), 221.00 (s) ppm.

30

syn/syn-Diastereomer

Ausbeute: 58 mg (0.13 mmol, 35%) farbloses Öl

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3 , TMS):

δ = 0.96 (d, 3H, J = 6.6 Hz), 1.07 (d, 3H, J = 6.9 Hz), 1.16 (s, 3H), 1.18 (s, 3H), 1.20–1.70 (m, 5H), 1.71 (pseudo-dublett, 3H, J = 1.2 Hz), 1.94–2.03 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.46–2.52 (m, 2H), 3.03 (m, 1H), 3.24 (qd, J = 6.9 Hz, J = 3.8 Hz), 3.48 (s, 3H), 3.51 (s, 3H), 4.30 (s, 1H), 4.99 (m, 1H), 5.11 (m, 1H) ppm.

35

$^{13}\text{C-NMR}$ (62.5 MHz, CDCl_3 , TMS):

δ = 11.54 (q), 15.02 (q), 19.52 (q), 20.11 (q), 20.68 (q), 23.48 (q), 25.04 (t), 26.67 (q), 29.05 (t), 32.07 (t), 33.16 (t), 35.32 (d), 42.36 (d), 53.95 (s), 58.45 (q), 59.00 (q), 74.81 (d), 78.50 (d), 111.21 (d), 117.96 (d), 139.67 (s), 170.52 (s), 205.35 (s), 220.22 (s) ppm.

40

Patentansprüche

1. Strukturelemente, insbesondere geeignet als Baustein für die Synthese von Polyketiden, Terpenoiden, und/oder Epothilonen und deren Derivaten, **dadurch gekennzeichnet**, daß das Strukturelement eine Verbindung mit der allgemeinen Formel I, IV, IVa, V, Va, VI; VII, IXa und/oder IXb ist,

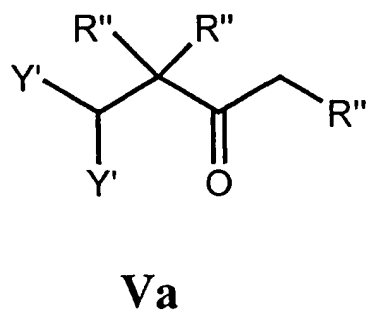
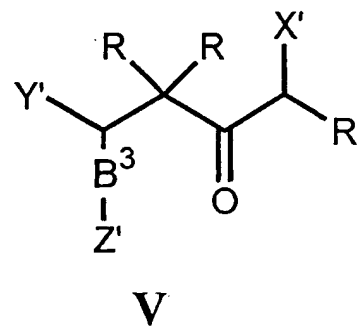
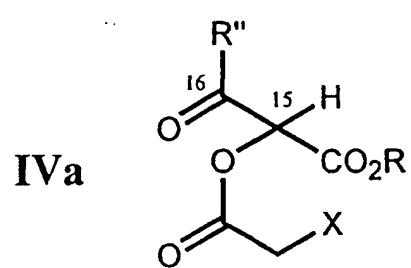
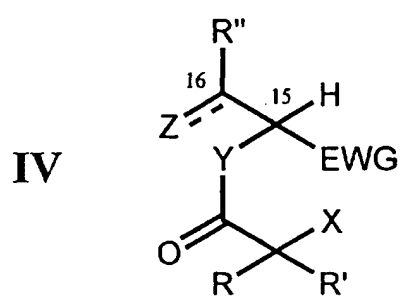
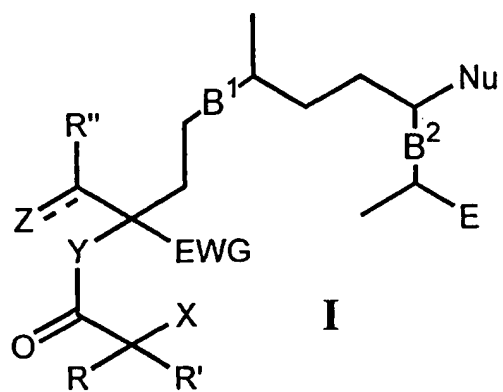
45

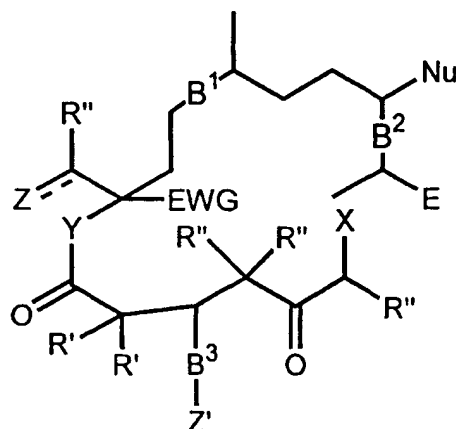
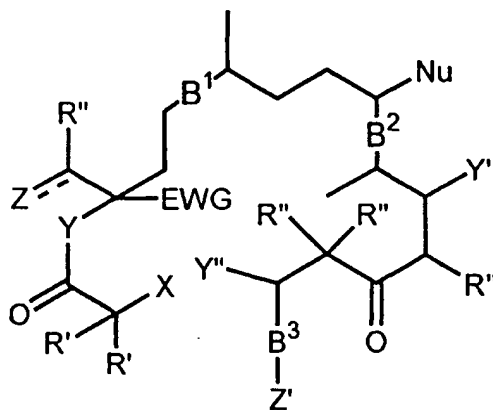
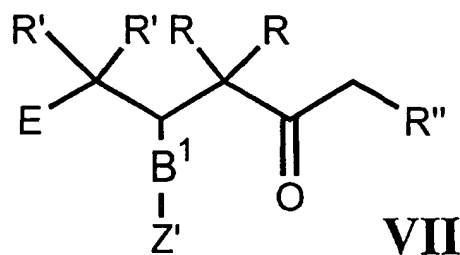
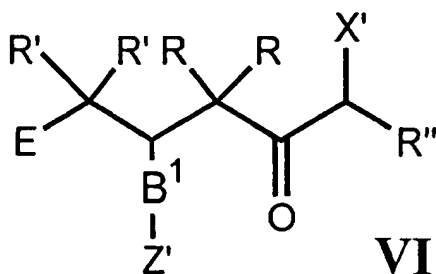
50

55

60

65





worin:

B¹, B², B³: Einfach- und Doppelbindung als E (trans)-Form, Z-(cis)-Form oder E/Z-Gemisch; auch Epoxid- oder Cyclopropanring, als E-(trans)-Form, Z-(cis)-Form oder E/Z-Gemisch; bevorzugt Einfach- und Doppelbindungen; besonders bevorzugt mit B¹ als Z-Doppelbindung oder Epoxid und mit B² und B³ als Einfachbindung; und/oder Kombinationen davon;

R: H, Alkyl, Aryl, Alkyl-Aryl (CH₂-Aryl, C₂H₄-Aryl etc.), Vinyl, Cycloalkyl (3-7-gliedrig), CHₙF₃-n (n = 0-3), Oxa-cycloalkyl (3-7-gliedrig) und/oder Kombinationen davon, vorzugsweise H, Methyl, Ethyl, Phenyl, Benzyl, besonders bevorzugt H, Methyl, Ethyl; oder Kombinationen davon;

R': wie R, ganz besonders bevorzugt H;

R'': wie R, ganz besonders bevorzugt Methyl;

E: CH₃, CH₂OH, CH₂OPG, CH=O, CO₂R, CO₂PG, CH₂X, CONR₂, CON(PG)₂, CON(OMc)(Me), CN, vorzugsweise CH₃, CH₂X, CO₂R, CO₂PG, besonders bevorzugt CH₂OH, CH₂OPG, CH=O;

X: H; OH; Halogen oder andere übliche Abgangsgruppen und deren Kombinationen; bevorzugt Cl, Br, I, O-Tosyl, Methylsulfonat, Trifluormethylsulfonat, Alkanoate und Arylcarboxylate; besonders bevorzugt H, Cl, Br;

X': eine Abgangsgruppe, OH und/oder Halogen, bevorzugt Cl, Br, I, O-Tosyl, Methylsulfonat, Trifluormethylsulfonat, Alkanoate und/oder Arylcarboxylate, besonders bevorzugt Cl, Br, ist;

Y: S, NH, N-PG, NR, O, vorzugsweise NH, N-PG, NR, O, besonders bevorzugt O;

Y': H, OH, OR, O-PG, NH₂, NR₂, N(PG)₂, SR, SH, vorzugsweise O-PG und/oder OR ist;

Y'': H, OH, OR, O-PG, NH₂, NR₂, N(PG)₂, SR, SH, Cl, Br, CR'₂-EWG, vorzugsweise O-PG und/oder OR, besonders vorzugsweise H oder CH₂CO₂R oder CH₂COR*;

Z: -OH, -O-PG, -OR, = O, = N-Nu, =CH-Hetaryl, =CH-Aryl, =PR₃; wobei alle vorgenannten doppelgebunden Gruppen Z in (E)-form, (Z)-Form oder als (E/Z)-Gemisch vorliegen, bevorzugt =CH-Hetaryl; besonders bevorzugt = O, (E)-(2-Methylthiazol-4-yl)-CH=, (E)-(2-Methyloxazol-4-yl)-CH=;

Z': O, OH, OR, O-PG, N(H)₁-₂, N(R)₁-₂, N(PG)₁-₂, SR, S-PG, R, vorzugsweise O, O-PG und/oder OR ist;

Nu: R, O-PG, OR, N(PG)₂, NR₂, S-PG, SR, SeR, CN, N₃, Aryl, Heteroaryl, vorzugsweise R, O-PG, OR, N(PG)₂, NR₂, besonders bevorzugt H, Alkyl;

EWG: E und/oder CN, CO-R, Dialkylphosphonat, SO₂-R, SO₂OR, CF₃, CCl₃, NO₂; bevorzugt CN, CO-R, CO-NR besonders bevorzugt CO₂R, CO₂PG, wobei PG stark bevorzugt tert.-Butyl ist;

Alkyl: Kohlenwasserstoffe, auch verzweigte Isomere, mit C₁-₂₀, vorzugsweise 1-8 Kohlenstoffatomen;

Aryl: Phenyl-, Naphthyl-, Benzyl und deren Derivate, vorzugsweise mit bis zu fünf Alkyl-, Alkoxy- oder Halogen-substituenten, bevorzugt jedoch solche mit bis zu drei Substituenten, besonders bevorzugt mit bis zu einem Substituenten; bevorzugt sind entsprechende Phenyl- und Benzyl-Derivate; und Kombinationen davon;

Hetaryl/Heteroaryl: fünf- und sechsgliedrige Heteroaromaten mit einem oder mehreren O, S und N-Atomen; und

deren Derivate mit bis zu vier Alkyl-, Alkoxy- oder Halogensubstituenten, bevorzugt jedoch solche mit bis zu zwei Substituenten, besonders bevorzugt mit bis zu einem Substituenten; bevorzugt sind entsprechende Oxazol-, Thiazol- und Pyrimidin-Derivate; besonders bevorzugt Alkylthiazolderivate; und Kombinationen davon;

PG: Schutzgruppe, vorzugsweise eine Allyl, Methyl, t-Butyl (bevorzugt bei EWG), Benzyl, Silyl-, Acyl- oder aktivierte Methylenderivate wie Methoxymethyl, Alkoxyalkyl oder 2-Oxacycloalkyl-Schutzgruppe; bevorzugt – überwiegend für Alkohol und Aminfunktionen –, Trimethylsilyl-, Triethylsilyl-, Dimethyl-tert.-butylsilyl-, Acetyl-, Propionyl-, Benzoyl-, Tetrahydropyranyl; weiterhin sind solche Schutzgruppen geeignet, die benachbarte oder zweiwertige Gruppen (PG₂) unter Bildung 5–7-gliedriger Ringe gleichzeitig schützen, wie Succinyl-, Phthalyl-, Methylen-, Acetonid; und/oder Kombinationen aller vorgenannten Schutzgruppen; ist.

2. Strukturelement nach Anspruch 1, worin E = CH₂X, CO₂PG, bevorzugt CHO ist.

3. Strukturelement nach Anspruch 1 oder 2, worin EWG = H; X = H und/oder Halogen vorzugsweise aber Cl, Br, I ist.

4. Strukturelement nach einem der vorherigen Ansprüche, wobei der Substituent Y-CO-CRR'X = OH, NH₂, vorzugsweise OH ist.

5. Strukturelemente nach einem der vorherigen Ansprüche mit der allgemeinen Formel IV, bevorzugt IVa, besonders bevorzugt IVa mit R = tert.-Butyl und X = H, Cl und/oder Br.

6. Strukturelemente nach einem der vorherigen Ansprüche mit der allgemeinen Formel V und/oder Va nach einem der vorherigen Ansprüche, worin

X': eine Abgangsgruppe, OH und/oder Halogen, bevorzugt Cl, Br, I, O-Tosyl, Methylsulfonat, Trifluormethylsulfonat, Alkanoate und/oder Arylcarboxylate, besonders bevorzugt Cl, Br, ist;

Y': H, OH, OR, O-PG, NH₂, NR₂, N(PG)₂, SR, SH, vorzugsweise O-PG und/oder OR ist;

Z': O, OH, OR, O-PG, N(H)₁₋₂, N(R)₁₋₂, N(PG)₁₋₂, SR, S-PG, R, vorzugsweise O, O-PG und/oder OR ist;

B²: Einfach- oder Doppelbindung als E-(trans)-Form, Z-(cis)-Form oder E/Z-Gemisch; bevorzugt Einfach-, Doppelbindungen zu Heteroatomen wie O, S, N, besonders bevorzugt Einfachbindungen zu O-PG und OH;

R: H, Methyl, Ethyl, Propyl, Phenyl, Benzyl, bevorzugt H, Methyl, Ethyl; oder Kombinationen davon;

R': wie R, ganz besonders bevorzugt Methyl;

PG: Schutzgruppe, vorzugsweise eine Allyl, Methyl, t-Butyl (bevorzugt bei EWG), Benzyl, Silyl-, Acyl- oder aktivierte Methylenderivate wie Methoxymethyl, Alkoxyalkyl oder 2-Oxacycloalkyl-Schutzgruppe; bevorzugt – überwiegend für Alkohol und Aminfunktionen –, Trimethylsilyl-, Triethylsilyl-, Dimethyl-tert.-butylsilyl-, Acetyl-, Propionyl-, Benzoyl-, Tetrahydropyranyl; weiterhin sind solche Schutzgruppen geeignet, die benachbarte oder zweiwertige Gruppen (PG₂) unter Bildung 5–7-gliedriger Ringe gleichzeitig schützen, wie Succinyl-, Phthalyl-, Methylen-, Ethylen-, Propylen-, 2,2-Dimethylpropa-1,3-diyl-, Acetonid; und/oder Kombinationen aller vorgenannten Schutzgruppen; ist.

7. Verwendung der Strukturelemente mit der allgemeinen Formel IV und/oder IVa nach einem der vorherigen Ansprüche als C1-C2-Baustein für Epothilone und Derivate davon.

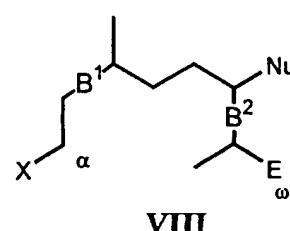
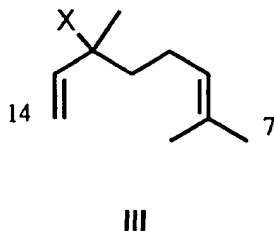
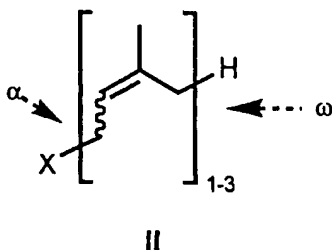
8. Verwendung der Strukturelemente mit der allgemeinen Formel IV und/oder IVa nach einem der vorherigen Ansprüche als C15-C16-Baustein für Epothilone und Derivate davon.

9. Verwendung der Strukturelemente mit der allgemeinen Formel I nach einem der vorherigen Ansprüche als C7-C16-Baustein zur Synthese von Epothilonen und deren Derivaten.

10. Verwendung der Strukturelemente mit der allgemeinen Formel V und/oder Va nach einem der vorherigen Ansprüche als C3-C6-Baustein zur Synthese von Epothilon X und Derivaten davon, insbesondere durch Verknüpfungen bei denen Verbindungen V und Va in Verbindungen V mit X' = M überführt wird, wobei M = ZnX, MgX, Li, CrX₂, SmX₂, InX₂; X ist vorzugsweise Halogenid, und wobei diese Enolate mit elektrophilen C-7-Bausteinen, z. B. des Typs I mit geeigneten Substituenten E, besonders E = CHO, umgesetzt werden.

11. Verfahren zur Synthese von Strukturelementen der Formel I nach einem der vorherigen Ansprüche 1–6, 11, durch Reaktion von in α- und/oder ω-Stellung elektrophil aktivierten Prenylverbindungen aus 1–4 Prenyleinheiten mit Verbindungen gemäß der allgemeinen Formel IV.

12. Verfahren zur Synthese von Strukturelementen der Formel I nach einem der vorherigen Ansprüche, wobei geeignete Prenylverbindungen ausgewählt sind aus der Gruppe umfassend Prenylalkohole, -acetate, -halogenide, Verbindungen der Formel II, der Formel III; und/oder funktionalisierte und/oder geschützte Prenylderivate der allgemeinen Formel VIII,



worin

B¹, B²: Einfach- und Doppelbindung als E-(trans)-Form, Z-(cis)-Form oder E/Z-Gemisch; auch Epoxid- oder Cyclopropanring, als E-(trans)-Form, Z-(cis)-Form oder E/Z-Gemisch; bevorzugt Einfach- und Doppelbindungen; besonders bevorzugt mit B¹ als Z-Doppelbindung oder Epoxid und mit B² als Einfachbindung; und/oder Kombinationen davon;

E: CH₃, CH₂OH, CH₂OPG, CH=O, CO₂R, CO₂PG, CH₂X, CONR₂, CON(PG)₂, CON(OMe)(Me), CN, vorzugs-

weise CH_3 , CH_2X , CO_2R , CO_2PG , besonders bevorzugt CH_2OH , CH_2OPG , $\text{CH}=\text{O}$;

X: H; OH; oder Halogen oder andere übliche Abgangsgruppen und deren Kombinationen; bevorzugt Cl, Br, I, O-Tosyl, Methylsulfonat, Trifluormethylsulfonat, Alkanoate und Arylcarboxylate; besonders bevorzugt H, Cl, Br; Nu: R, O-PG, OR, N(PG)₂, NR₂, S-PG, SR, SeR, CN, N₃, Aryl, Heteroaryl, vorzugsweise R, O-PG, OR, N(PG)₂, NR₂, besonders bevorzugt H, Alkyl;

R: H, Alkyl, Aryl, Alkyl-Aryl (CH_2 -Aryl, C_2H_4 -Aryl etc.), Vinyl, Cycloalkyl (3–7-gliedrig), $\text{CH}_n\text{F}_{3-n}$ ($n = 0-3$), Oxa-cycloalkyl (3–7-gliedrig) und/oder Kombinationen davon, vorzugsweise H, Methyl, Ethyl, Phenyl, Benzyl, besonders bevorzugt H, Methyl, Ethyl; oder Kombinationen davon;

Alkyl: Kohlenwasserstoffe, auch verzweigte Isomere, mit C₁₋₂₀, vorzugsweise 1–8 Kohlenstoffatomen;

Aryl: Phenyl-, Naphthyl, Benzyl und deren Derivate, vorzugsweise mit bis zu fünf Alkyl-, Alkoxy- oder Halogensubstituenten, bevorzugt jedoch solche mit bis zu drei Substituenten, besonders bevorzugt mit bis zu einem Substituenten; bevorzugt sind entsprechende Phenyl- und Benzyl-Derivate; und Kombinationen davon;

PG: Schutzgruppe, vorzugsweise eine Allyl, Methyl, t-Butyl (bevorzugt bei EWG), Benzyl, Silyl-, Acyl- oder aktivierte Methylenderivate wie Methoxymethyl, Alkoxyalkyl oder 2-Oxacycloalkyl-Schutzgruppe; bevorzugt – überwiegend für Alkohol und Aminfunktionen –, Trimethylsilyl-, Triethylsilyl-, Dimethyl-tert.-butylsilyl-, Acetyl-, Propionyl-, Benzoyl-, Tetrahydropyranyl; weiterhin sind solche Schutzgruppen geeignet, die benachbarte oder zweierwertige Gruppen (PG₂) unter Bildung 5–7-gliedriger Ringe gleichzeitig schützen, wie Succinyl-, Phthalyl-, Methylen-, Acetonid; und/oder Kombinationen aller vorgenannten Schutzgruppen;

worin besonders bevorzugt B¹ = Doppelbindung; Nu = H; E = CH_2OH , CHO, CO_2R und/oder X = Cl, Br, OTs ist.

13. Verfahren zur Synthese von Strukturelementen der Formel I nach einem der vorherigen Ansprüche, wobei die Prenylverbindungen, vorzugsweise die Verbindungen der Formeln II–III und/oder VIII durch C-C-Verknüpfung mittels nucleophiler Substitution mit 2-oxysubstituierten-1,3-diaktivierten Methylenverbindungen der Formel IV, bevorzugt 2-Acyloxy-1,3-dicarbonylverbindungen, besonders bevorzugt mit 2-Acyloxy-acetoacetaten, noch bevorzugt mit Verbindungen der Formel IVa, vorzugsweise in Gegenwart einer oder mehrerer Basen, gegebenenfalls unter Zusatz eines Lösemittels und/oder in Gegenwart von Modifikatoren, erhalten werden.

14. Verfahren nach einem der vorherigen Ansprüche, wobei die Reaktionstemperatur -80°C bis $+180^\circ\text{C}$, vorzugsweise von -30°C bis $+100^\circ\text{C}$, besonders bevorzugt -5°C bis $+80^\circ\text{C}$, beträgt.

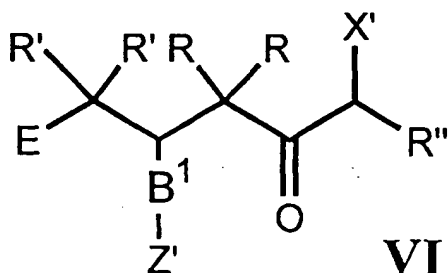
15. Verfahren nach einem der vorherigen Ansprüche, wobei geeignete Basen ausgewählt sind aus der Gruppe umfassend Alkalimetalle, hydridische Basen, Stickstoffbasen in neutraler oder negativ geladener Form, Alkoholate, Hydroxide, Carbonate, Hydrogencarbonate, und Carbonionen sind; bevorzugt hydridische Basen, Stickstoffbasen, negativ geladene Stickstoffbasen, Carbonate, Hydrogencarbonate; besonders bevorzugt hydridische Basen, Carbonate und/oder Hydroxide der Alkali- und Erdalkalimetalle wie NaH, KH, LiH.

16. Verfahren nach einem der vorherigen Ansprüche, wobei geeignete Lösemittel ausgewählt sind aus der Gruppe umfassend Kohlenwasserstoffe, Alkane, Benzol und alkylierte Derivate davon, Ether, Dichlormethan, Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff, chlorierte Aromaten, Alkohole, Ketone, Sulfoxide, wie DMSO, Sulfolan, Carbonsäureamide, alkylierte Carbonsäureamide, Sulfolan, DMPU, Glymes, Alkyl- und Arylnitrile, Carbonsäureester, tertiäre Amine und/oder Mischungen davon; vorzugsweise Carbonsäureamide und alkylierte Carbonsäureamide, Ketone, Sulfoxide (wie DMSO, Sulfolan), Alkohole, Alkyl- und/oder Arylnitrile; besonders bevorzugt Carbonsäureamide, alkylierte Carbonsäureamide, Ketone, Sulfoxide, DMSO, Sulfolan, und/oder Alkohole.

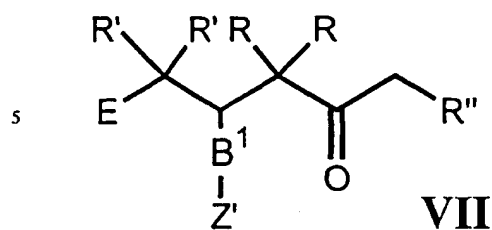
17. Verfahren zur Synthese von Verbindungen I mit EWG = H durch Alkyldecarboxylierung oder Verseifen/Decarboxylierung von Verbindungen I mit EWG = CO_2R oder CO_2PG , bevorzugt nach der Krapcho-Methode, noch bevorzugt in Gegenwart von LiCl und DMSO bei erhöhter Temperatur, oder besonders bevorzugt ausgehend von I mit EWG = CO_2tBu in Gegenwart geeignet starker Säuren, bevorzugt flüchtiger und wasserfreier Säuren, besonders bevorzugt Trifluoressigsäure.

18. Verfahren zur Synthese der Verbindungen mit der allgemeinen Formel V nach einem der vorherigen Ansprüche, wobei man die Verbindung der Formel V mit X' = H, bevorzugt Va mit Y' = OMe mit einem Halogenierungsagens oder einem elektrophilen Sauerstoffreagens in einem geeigneten Lösemittel zur Reaktion bringt, wobei gegebenenfalls saure oder basische Modifikatoren zugesetzt werden.

19. Verbindungen der allgemeinen Formeln VI und VII nach einem der vorherigen Ansprüche, besonders geeignet als Strukturelement zur Synthese von Epothilonen und Derivaten davon, mit der allgemeinen Formel VI



mit der allgemeinen Formel VII



15 worin,

B¹: eine Einfach-, Doppelbindung als E-(trans)-Form, Z-(cis)-Form oder E/Z-Gemisch; bevorzugt Einfach- und Doppelbindungen;

20 R: H, Alkyl, Aryl, Alkyl-Aryl (CH₂-Aryl, C₂H₄-Aryl etc.), Vinyl, Cycloalkyl (3-7-gliedrig), CHₙF₃-n (n = 0-3), Oxa-cycloalkyl (3-7-gliedrig) und/oder Kombinationen davon, vorzugsweise H, Methyl, Ethyl, Phenyl, Benzyl, besonders bevorzugt H, Methyl, Ethyl; oder Kombinationen davon;

R': wie R, ganz besonders bevorzugt H;

R'': wie R, ganz besonders bevorzugt Methyl;

25 X': OH; oder Halogen oder andere übliche Abgangsgruppen und deren Kombinationen; bevorzugt Cl, Br, I, O-Tosyl, Methylsulfonat, Trifluormethylsulfonat, Alkanoate und Arylcarboxylate; besonders bevorzugt H, Cl, Br;

Y': S, NH, NPG, NR, O, vorzugsweise NH, NPG, NR, O, besonders bevorzugt O;

E: CH₂OH, CH₂OPG, CH₂OR, CH=O, CR=O, CH(OR)₂, CH(OPG)₂, CH=NPG, und Kombinationen davon; vorzugsweise COEt, CO₂R, COR*, CH(OPG)₂, besonders bevorzugt CO₂R, CO₂PG, CO₂H, COR*;

30 R*: chirale Reste und Auxiliare, bei Acylderivaten (Ester, Amiden und Imiden) vorzugsweise 1-Alkylbenzylamino oder 1-Alkylbenzyloxy-, Lactat- und Mandelatderivate, Monoterpenderivate (z. B. Oppolzer-Sultam, 8-Arylmenthyloxy etc.) oder N-gebundene Oxazolidinone (Evans-Typ-Auxiliare), besonder bevorzugt 4-substituierte Oxazolidinone, jeweils in enantiomerenreiner, enantiomerenangereicherter, racemischer Form, und/oder Mischungen davon ist.

Alkyl: Kohlenwasserstoffe, auch verzweigte Isomere, mit C₁-₂₀, vorzugsweise 1-8 Kohlenstoffatomen;

35 Aryl: Phenyl-, Naphthyl, Benzyl und deren Derivate, vorzugsweise mit bis zu fünf Alkyl-, Alkoxy- oder Halogensubstituenten, bevorzugt jedoch solche mit bis zu drei Substituenten, besonders bevorzugt mit bis zu einem Substituenten; bevorzugt sind entsprechende Phenyl- und Benzyl-Derivate; und Kombinationen davon;

PG: Schutzgruppe, vorzugsweise eine Allyl, Methyl, t-Butyl (bevorzugt bei EWG), Benzyl, Silyl-, Acyl- oder aktivierte Methylenderivate wie Methoxymethyl, Alkoxyalkyl oder 2-Oxacycloalkyl-Schutzgruppe; bevorzugt - überwiegend für Alkohol und Aminfunktionen -, Trimethylsilyl-, Triethylsilyl, Dimethyl-tert.-butylsilyl, Acetyl, Propionyl, Benzoyl, Tetrahydropyranyl; weiterhin sind solche Schutzgruppen geeignet, die benachbarte oder zweiwertige Gruppen (PG₂) unter Bildung 5-7-gliedriger Ringe gleichzeitig schützen, wie Succinyl, Phthalyl, Methylen, Acetonid; und/oder Kombinationen aller vorgenannten Schutzgruppen;

worin ganz besonders bevorzugt:

40 X' = Cl, Br; und R' = H; und R = Me und/oder E = CO₂R, CO₂PG, CO₂H, COR* und B¹-Z' = O-PG; ist.

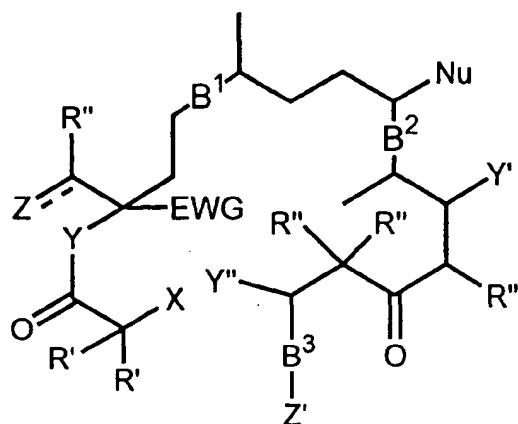
20. Verfahren zur Synthese der Verbindungen mit der allgemeinen Formel VI nach einem der vorherigen Ansprüche, wobei man die Verbindung der Formel VII mit einem Halogenierungsmittel oder einem elektrophilen Sauerstoffreagens in einem geeigneten Lösemittel zur Reaktion bringt und man gegebenenfalls saure oder basische Modifikatoren zusetzt.

45 21. Verfahren zur Synthese der Verbindungen mit der allgemeinen Formel V und/oder VI nach einem der vorherigen Ansprüche, wobei geeignete Halogenierungsreagenzien elektrophile Halogenierungsmittel, bevorzugt elementare Halogene, Halogenimide, Schwefel(oxy)halogenide wie Sulfurylchlorid, Perhaloalkane, sowie Ammoniumperhalogenide, besonders bevorzugt tertiäre oder quaternäre Ammoniumperhalogenide wie Pyridiniumbromid-perbromid, Trimethylphenylammoniumbromid-perbromid und/oder polymergebundene Varianten der vorgenannten Reagenzien, umfassen.

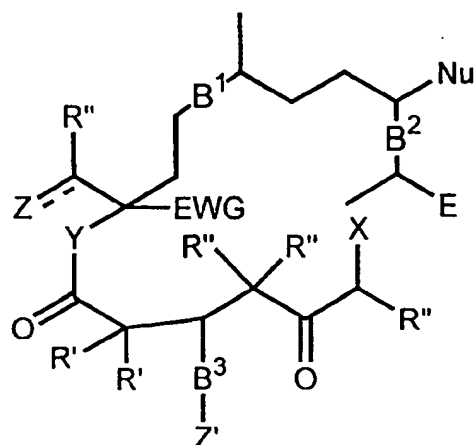
50 22. Verfahren zur Synthese der Verbindungen mit der allgemeinen Formel V und/oder VI nach einem der vorherigen Ansprüche, wobei die Reaktionstemperatur -80 bis +160°C, bevorzugt -30 bis +65°C, besonders bevorzugt -5 bis +10°C beträgt.

55 23. Verfahren zur Synthese der Verbindungen mit der allgemeinen Formel V und/oder VI nach einem der vorherigen Ansprüche, wobei geeignete Lösemittel etherische und halogenierte Lösemittel, vorzugsweise Diethylether, THF, Chloroform, Dichlormethan, flüssige Carbonsäureamide und -ester, vorzugsweise DMF, DMA, Essigester, flüssige Sulfoxide, vorzugsweise DMSO, Sulfolan, umfassen.

60 24. Strukturelemente mit der allgemeinen Formel IXa und/oder IXb nach einem der vorherigen Ansprüche, geeignet als Bausteine für die Synthese von Polyketiden, Terpenoiden, und/oder Epothilonen und Derivaten davon, ganz besonders als C3-C16-Bausteine für Epothilone und Derivate davon,



IXa



IXb

worin

B¹, B², B³: Einfach- und Doppelbindung als E-(trans)-Form, Z-(cis)-Form oder E/Z-Gemisch; auch Epoxid- oder Cyclopropanring, als E-(trans)-Form, Z-(cis)-Form oder E/Z-Gemisch; bevorzugt Einfach- und Doppelbindungen; besonders bevorzugt mit B¹ als Z-Doppelbindung oder Epoxid und mit B² und B³ als Einfachbindung; und/oder Kombinationen davon;

R: H, Alkyl, Aryl, Alkyl-Aryl (CH₂-Aryl, C₂H₄-Aryl etc.), Vinyl, Cycloalkyl (3–7-gliedrig), CH_nF_{3-n} (n = 0–3), Oxa-cycloalkyl (3–7-gliedrig) und/oder Kombinationen davon, vorzugsweise H, Methyl, Ethyl, Phenyl, Benzyl, besonders bevorzugt H, Methyl, Ethyl; oder Kombinationen davon;

R': wie R, ganz besonders bevorzugt H;

R'': wie R, ganz besonders bevorzugt Methyl

E: CH₃, CH₂OH, CH₂OPG, CH=O, CO₂R, CO₂PG, CH₂X, CONR₂, CON(PG)₂, CON(OMe)(Me), CN, vorzugsweise CH₃, CH₂X, CO₂R, CO₂PG, besonders bevorzugt CH₂OH, CH₂OPG, CH=O;

X: H; OH; oder Halogen oder andere übliche Abgangsgruppen und deren Kombinationen; bevorzugt H, Cl, Br, I, O-Tosyl, Methylsulfonat, Trifluormethylsulfonat, Alkanoate und Arylcarboxylate; besonders bevorzugt Cl, Br;

Y: S, NH, N-PG, NR, O, vorzugsweise NH, N-PG, NR, O, besonders bevorzugt O;

Y': H, OH, OR, O-PG, NH₂, NR₂, N(PG)₂, SR, SH, vorzugsweise O-PG und/oder OR ist;

Y'': H, OH, OR, O-PG, NH₂, NR₂, N(PG)₂, SR, SH, Cl, Br, CR'₂-EWG, vorzugsweise O-PG und/oder OR, besonders vorzugsweise H oder CH₂CO₂R oder CH₂COR* ist;

Nu: R, O-PG, OR, N(PG)₂, NR₂, S-PG, SR, SeR, CN, N₃, Aryl, Heteroaryl, vorzugsweise R, O-PG, OR, N(PG)₂, NR₂, besonders bevorzugt H, Alkyl;

Z: -OH, -O-PG, -OR, = O, =N-Nu, =CH-Hetaryl, =CH-Aryl, = PR₃; wobei alle vorgenannten doppelgebunden Gruppen Z in (E)-Form, (Z)-Form oder als (E/Z)-Gemisch vorliegen, bevorzugt =CH-Hetaryl; besonders bevorzugt = O, (E)-(2-Methylthiazol-4-yl)-CH=, (E)-(2-Methyloxazol-4-yl)-CH=;

Z': O, OH, OR, O-PG, N(H)₁₋₂, N(R)₁₋₂, N(PG)₁₋₂, SR, S-PG, R, vorzugsweise O, O-PG und/oder OR ist;

B³: Einfach- oder Doppelbindung als E-(trans)-Form, Z-(cis)-Form oder E/Z-Gemisch; bevorzugt Einfach-, Doppelbindungen zu Heteroatomen wie O, S, N, besonders bevorzugt einfache Bindung zu O-PG und Doppelbindung zu O.

PG: Schutzgruppe, vorzugsweise eine Allyl, Methyl, t-Butyl (bevorzugt bei EWG), Benzyl, Silyl-, Acyl- oder aktivierte Methylenderivate wie Methoxymethyl, Alkoxyalkyl oder 2-Oxacycloalkyl-Schutzgruppe; bevorzugt – überwiegend für Alkohol und Aminfunktionen –, Trimethylsilyl-, Triethylsilyl-, Dimethyl-tert.-butylsilyl-, Acetyl-, Propionyl-, Benzoyl-, Tetrahydropyranyl; weiterhin sind solche Schutzgruppen geeignet, die benachbarte oder zweierwertige Gruppen (PG₂) unter Bildung 5–7-gliedriger Ringe gleichzeitig schützen, wie Succinyl-, Phthalyl-, Methylen-, Äthylen-, Propylen-, 2,2-Dimethylpropa-1,3-diyl-, Acetonid; und/oder Kombinationen aller vorgenannten Schutzgruppen;

EWG: E und/oder H, CN, CO-R, Dialkylphosphonat, SO₂-R, SO₂OR, CF₃, CCl₃, NO₂; bevorzugt CN, CO-R, CO-NR₂; besonders bevorzugt CO₂R, CO₂PG, wobei PG stark bevorzugt tert.-Butyl ist; und mit X ≠ H ebenfalls besonders bevorzugt H;

Alkyl: Kohlenwasserstoffe, auch verzweigte Isomere, mit C₁₋₂₀, vorzugsweise 1–8 Kohlenstoffatomen;

Aryl: Phenyl-, Naphthyl-, Benzyl und deren Derivate, vorzugsweise mit bis zu fünf Alkyl-, Alkoxy- oder Halogensubstituenten, bevorzugt jedoch solche mit bis zu drei Substituenten, besonders bevorzugt mit bis zu einem Substituenten; bevorzugt sind entsprechende Phenyl- und Benzyl-Derivate; und Kombinationen davon;

Hetaryl/Heteroaryl: fünf- und sechsgliedrige Heteroaromaten mit einem oder mehreren O, S, und N-Atomen; und deren Derivate mit bis zu vier Alkyl-, Alkoxy- oder Halogensubstituenten, bevorzugt jedoch solche mit bis zu zwei Substituenten, besonders bevorzugt mit bis zu einem Substituenten; bevorzugt sind entsprechende Oxazol-, Thiazol- und Pyrimidin-Derivate; besonders bevorzugt Alkylthiazolderivate; und Kombinationen davon;

worin besonders bevorzugt

X ≠ H; und EWG = H; und Z = O, (E)-(2-Methylthiazol-4-yl)-CH=, (E)-(2-Methyloxazol-4-yl)-CH=; und R' = H,

R" = Me; und/oder Y" = CH₂COOH, OH; Y', Z' = O-PG, OH; ist.

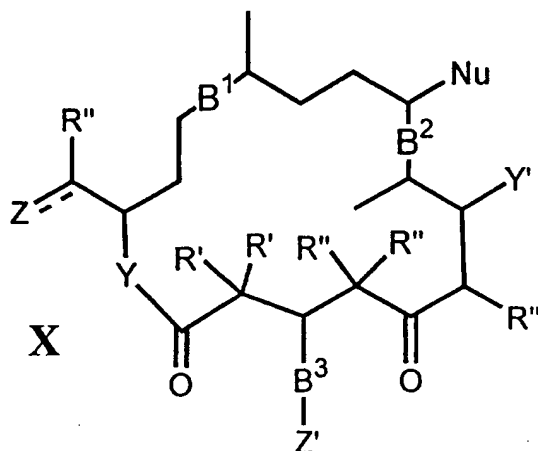
25. Verfahren zur Synthese der Strukturelemente IXa und/oder IXb nach einem der vorherigen Ansprüche, in dem man die Verbindungen I und V/Va; I und VI, oder I und VII gemäß einem der vorherigen Ansprüche zu Strukturelementen IX umsetzt, wobei solche Strukturelemente IX bevorzugt sind, bei denen alle Kohlenstoffatome des Macrocyclus vorhanden sind, besonders bevorzugt bei denen die Bindungen C2-3 (wie IXa) und/oder O15-C1 (z. B. IXa mit Y-CO-CR₂X = OH oder Y" = CH₂CO₂H), oder C6-7 (wie IXb) noch offen sind und noch bevorzugter sind solche Strukturelemente die ein Halogen an C2 und/oder C6 tragen.
26. Verfahren zur Synthese des Strukturelementes IXa nach einem der vorherigen Ansprüche, in dem man eine C6-C7-Verknüpfung von Verbindungen der Formel I mit solchen der Formel V, VI und/oder VII, besonders bevorzugt V, VI mit X' = Cl, Br oder I, in Gegenwart von Basen und/oder in Gegenwart eines oder mehrerer Metalle und/oder Metallsalze, gegebenenfalls unter Zusatz von Lösemitteln, Katalysatoren und/oder Modifikatoren, macht.
27. Verfahren zur Synthese des Strukturelements IXa nach einem der vorherigen Ansprüche, wobei die Reaktionstemperatur -80°C bis +140°C, vorzugsweise oberhalb von 0° bis 65°C, besonders bevorzugt von 15°C bis 35°C beträgt.
28. Verfahren zur Synthese des Strukturelements IXa nach einem der vorherigen Ansprüche, wobei geeignete Metalle, vorzugsweise Li, Mg, Zn, In, Mn, Fe, auch in aktivierter Form; geeignete Metallsalze, vorzugsweise anorganische oder organische Salze und/oder Komplexe oder Organometallverbindungen der Metallionen Ti(II), Ti(III), Cr(II), Sm(II), Co(I), V(II) und Fe(II), insbesondere als Halogenid, Sulfat, Sulfonat, Alkanoat, Cyclopentadienylat und Phenylat, oder festphasen- oder polymergebunden; auch in Kombinationen; besonders bevorzugt sind Zink, Titan(II) oder ganz besonders bevorzugt eine Cr(II)-Verbindung als Chlorid, Bromid, Acetat, Sulfat, in situ erzeugt oder polymergebunden, umfassen.
29. Verfahren zur Synthese des Strukturelements IXa nach einem der vorherigen Ansprüche, wobei geeignete Katalysatoren Iodide; nicht reduzierbare Lewisäuren, z. B. Lithiumsalze, Aluminiumchlorid, Bortrifluorid, die auch in situ bei der Bildung reduzierender Metallsalze mit LiAlH₄ entstehen; Nickel(II)salze und nukleophile, redoxaktive Metallkomplexe, z. B. Vitamin B12 und vergleichbare synthetische Co-Komplexe, bevorzugt in amidischen Lösungsmitteln und Sulfolan; umfassen, wobei bevorzugt bis zu 33 mol% des wasserfreien Katalysators, vorzugsweise 0.01-5 mol%; reaktive Lewisäuren gegebenenfalls mit dem festen niedervalenten Salz, bevorzugt vor der Zugabe des Lösemittels vermischt, zugesetzt werden.
30. Verfahren zur Synthese des Strukturelements IXa nach einem der vorherigen Ansprüche, wobei Modifikatoren Iodide (MI), nicht reduzierbare gebräuchliche Lewisäuren, z. B. Lithiumsalze, Aluminiumchlorid, Bortrifluorid; komplexierende Liganden, insbesondere auch chirale, besonders bidentate, und andere übliche verwendbare Liganden; sowie Kombinationen aller genannten Zusätze, vorzugsweise im wasserfreien Zustand, umfassen; besonders vorzugsweise wasserfreies Lithiumiodid, Natriumiodid und Aluminiumchlorid, umfassen.
31. Verfahren zur Synthese des Strukturelements IXa nach einem der vorherigen Ansprüche, wobei geeignete Lösemittel Kohlenwasserstoffe (Alkane, Benzol und alkylierte Derivate), Ether, Dichlormethan, Chloroform, chlorierte Aromaten, sec./tert.-Alkohole, Ketone, Dimethylsulfoxid (DMSO), Carbonsäureamide und alkylierte Carbonsäureamide, Sulfolan, DMPU, Glymes, Alkyl- und Arylnitrile, Carbonsäureester, tertiäre Amine und Mischungen davon, vorzugsweise jedoch Methyl-tert.-butylether, Diethylether, Tetrahydrofuran, Glymes, Sulfolan, DMSO, Ketone bis C5, Dimethylformamid und -acetamid oder Acetonitril oder Mischungen davon; besonders vorzugsweise sind möglichst wasserfreie Lösemittel, umfassen.
32. Verfahren zur Synthese des Strukturelements IXa nach einem der vorherigen Ansprüche, bei denen ein oder mehrere Metallsalze durch Reduktion mit einem Reduktionsmittel in eine für das Verfahren verwendbare Oxidationsstufe überführt wird; wobei bevorzugt diese Reaktion in situ oder gegebenenfalls der eigentlichen Reaktion vorhergehend durchgeführt wird.
33. Verfahren zur Synthese des Strukturelements IXa nach einem der vorherigen Ansprüche, wobei geeignete Reduktionsmittel/-Verfahren vorzugsweise elektrochemische Verfahren, Lithiumaluminiumhydrid und vergleichbare Hydride, metallisches Eisen oder Mangan in ihren verschiedenen Formen, besonders vorzugsweise Lithiumaluminiumhydrid und Zink umfassen.
34. Verfahren zur Synthese des Strukturelementes IXb nach einem der vorherigen Ansprüche, in dem man eine O15-C1-Verknüpfung von Verbindungen der Formel I mit solchen der Formel VI oder VII, besonders bevorzugt VI mit X' = Cl, Br oder I, in Gegenwart von Veresterungs-, Umesterungskatalysatoren, und/oder Kupplungsreagenzien, gegebenenfalls unter Zusatz von Lösemitteln, macht.
35. Verfahren zur Synthese des Strukturelements IXb nach einem der vorherigen Ansprüche, wobei die Reaktionstemperatur -50°C bis +160°C, vorzugsweise oberhalb von 0° bis 100°C, besonders bevorzugt von 15°C bis 55°C beträgt.
36. Verfahren zur Synthese des Strukturelements IXb nach einem der vorherigen Ansprüche, wobei Veresterungs- und/oder Umesterungskatalysatoren, für diese Zwecke übliche Basen, Säuren, Metallalkoholate wie Titanetraalkoholate umfassen, wobei zur Veresterung freier Säuren, vorzugsweise Kupplungsreagenzien, vorzugsweise ausgewählt aus der Gruppe umfassend EDCI, DCC/DMPAP und/oder Verfahren wie die Yamaguchi-Veresterung, angewandt werden.
37. Verfahren zur Synthese des Strukturelements IXb nach einem der vorherigen Ansprüche, wobei geeignete Lösemittel Kohlenwasserstoffe (Alkane, Benzol und alkylierte Derivate), Ether, Dichlormethan, Chloroform, chlorierte Aromaten, Carbonsäureamide, alkylierte Carbonsäureamide, Sulfolan, DMPU, Glymes, Alkyl- und Arylnitrile, Carbonsäureester, tertiäre Amine und Mischungen davon, vorzugsweise jedoch möglichst wasserfreie Lösemittel, Methyl-tert.-butylether, Diethylether, Tetrahydrofuran, Glymes, Sulfolan, Chloroform, Dichlormethan und/oder Mischungen davon; besonders vorzugsweise Chloroform, und/oder Dichlormethan umfassen.
38. Verfahren zur Synthese einer Verbindung der Formel I mit E ≠ CH₃, dadurch gekennzeichnet, daß man eine geschützte Verbindung der Formel I (E = CH₃), bevorzugt Ia (E = CH₃), in Allylstellung oxidiert und/oder vorhan-

dene funktionelle Gruppen oxidiert.

39. Verfahren zur Synthese einer Verbindung nach Anspruch 29, wobei man Selendioxid als Oxidationsmittel, bevorzugt katalytisch, einsetzt.

40. Verfahren zur Synthese einer Verbindung nach Formel I und/oder Formel IX, dadurch gekennzeichnet, daß man eine oder mehrere Doppelbindungen einer geschützten oder modifizierten Verbindung der Formel I und/oder von Verbindungen nach Formel IX, ein Nucleophil oder Elektrophil addiert, reduziert, epoxidiert oder cyclopropaniert, vorzugsweise wird die C8-C9-Doppelbindung reduziert, und/oder die C12-C13-Doppelbindung epoxidiert, und/oder ein Nucleophil an C9 addiert; ganz besonders bevorzugt wird eine C8-C9-Doppelbindung asymmetrisch, katalytisch hydriert; und/oder Kombinationen davon.

41. Verfahren zur Synthese von Epothilonmacrocyclen und Derivaten mit der nachstehenden Formel X



word:

B¹, B², B³: Einfach- und Doppelbindung als E-(trans)-Form, Z-(cis)-Form oder E/Z-Gemisch; auch Epoxid- oder Cyclopropanring, als E-(trans)-Form, Z-(cis)-Form oder E/Z-Gemisch; bevorzugt Einfach- und Doppelbindungen; besonders bevorzugt mit B¹ als Z-Doppelbindung oder Epoxid und mit B² und B³ als Einfachbindung; und/oder Kombinationen davon;

R: H, Alkyl, Aryl, Alkyl-Aryl (CH₂-Aryl, C₂H₄-Aryl etc.), Vinyl, Cycloalkyl (3-7-gliedrig), CH_nF_{3-n} (n = 0-3), Oxa-cycloalkyl (3-7-gliedrig) und/oder Kombinationen davon, vorzugsweise H, Methyl, Ethyl, Phenyl, Benzyl, besonders bevorzugt H, Methyl, Ethyl; oder Kombinationen davon;

R': wie R, ganz besonders bevorzugt H

R": wie R, ganz besonders bevorzugt Methyl

Y: S, NH, N-PG, NR, O, vorzugsweise NH, N-PG, NR, O, besonders bevorzugt O;

Y': H, OH, OR, O-PG, NH₂, NR₂, N(PG)₂, SR, SH, vorzugsweise O-PG und/oder OH ist;

Nu: R, O-PG, OR, N(PG)₂, NR₂, S-PG, SR, ScR, CN, N₃, Aryl, Heteroaryl, vorzugsweise R, O-PG, OR, N(PG)₂, NR₂, besonders bevorzugt H

Z: -OH, -O-PG, -OR, =O, =N-Nu, =CH-Hetaryl, =CH-Aryl, =PR₃; wobei alle vorgenannten doppelgebunden Gruppen Z in (E)-Form, (Z)-Form oder als (E/Z)-Gemisch vorliegen, bevorzugt =CH-Hetaryl; besonders bevorzugt =O, (E)-(2-Methylthiazol-4-yl)-CH=, (E)-(2-Methyloxazol-4-yl)-CH=;

Z': O, OH, OR, O-PG, N(H)₁₋₂, N(R)₁₋₂, N(PG)₁₋₂, SR, S-PG, R, vorzugsweise O, O-PG und/oder OR ist;

B³: Einfach- oder Doppelbindung als E-(trans)-Form, Z-(cis)-Form oder E/Z-Gemisch; bevorzugt Einfach-, Doppelbindungen zu Heteroatomen wie O, S, N, besonders bevorzugt einfache Bindung zu O-PG und OH.

PG: Schutzgruppe, vorzugsweise eine Allyl, Methyl, t-Butyl (bevorzugt bei EWG), Benzyl, Silyl-, Acyl- oder aktivierte Methylenderivate wie Methoxymethyl, Alkoxyalkyl oder 2-Oxacycloalkyl-Schutzgruppe; bevorzugt – überwiegend für Alkohol und Aminfunktionen –, Trimethylsilyl-, Triethylsilyl, Dimethyl-tert.-butylsilyl, Acetyl-, Propionyl, Benzoyl, Tetrahydropyranyl; weiterhin sind solche Schutzgruppen geeignet, die benachbarte oder zweifach- oder mehrfach funktionelle Gruppen (PG₂) unter Bildung 5–7-gliedriger Ringe gleichzeitig schützen, wie Succinyl, Phthalyl, Methylen-, Ethylen-, Propylen-, 2,2-Dimethylpropa-1,3-diyl, Acetonid; und/oder Kombinationen aller vorgenannten Schutzgruppen.

Alkyl: Kohlenwasserstoffe, auch verzweigte Isomere, mit C_{1-20} , vorzugsweise 1–8 Kohlenstoffatomen:

Aryl: Phenyl-, Naphthyl, Benzyl und deren Derivate, vorzugsweise mit bis zu fünf Alkyl-, Alkoxy- oder Halogensubstituenten, bevorzugt jedoch solche mit bis zu drei Substituenten, besonders bevorzugt mit bis zu einem Substituenten;

bevorzugt sind entsprechende Phenyl- und Benzyl-Derivate; und Kombinationen davon:

Hetaryl/Heteroaryl: fünf- und sechsgliedrige Heteroaromaten mit einem oder mehreren O, S, und N-Atomen; und deren Derivate mit bis zu vier Alkyl-, Alkoxy- oder Halogensubstituenten, bevorzugt jedoch solche mit bis zu zwei Substituenten, besonders bevorzugt mit bis zu einem Substituenten; bevorzugt sind entsprechende Oxazol-, Thiazol- und Pyrimidin-Derivate; besonders bevorzugt Alkylthiazolderivate; und Kombinationen davon;

worin besonders bevorzugt

Z = O, (E)-(2-Methylthiazol-4-yl)-CH=, (E)-(2-Methyloxazol-4-yl)-CH=; und R' = H, R'' = Me; Y', Z' = O-PG, OH, Y = O

durch ringschließende Lactonisierung oder Reformatsky-Typ-Reaktionen oder Macroaldolisierungen der offenkettigen Verbindung der Formel IX, wobei Verknüpfungen an C2-C3 und C6-C7 und EWG = H bevorzugt sind, besonders bevorzugt ausgehend von Verbindungen IX mit X = Cl, Br, I mit Chrom(II)salzen, Indium oder Zink.

42. Verfahren zur Synthese von Verbindungen der Formel I, IV, IVa, V, Va, VI; VII, VIII, IXa, IXb und/oder X, wobei man die Verfahrensschritte zur Synthese der jeweiligen Verbindungen der Formeln I bis X in beliebiger, sinnvoller Reihenfolge wiederholt und/oder kombiniert, wobei zwischen den kombinierten Schritten und/oder Wiederholungen Schutzgruppen in geeigneter Weise entfernt, geändert und/oder eingeführt werden können.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.